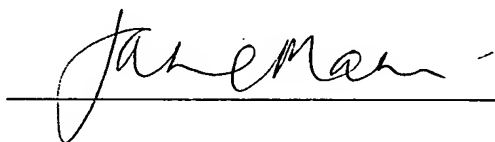


## DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/440,222 filed January 15, 2003.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Jane Mann", is written over a horizontal line.

Signed this 7th day of January, 2004

The invention relates to a nozzle system for a delivery device for liquids which comprises a nozzle and a device which fixes the nozzle in the delivery device. The device has a liquid reservoir from which a liquid is forced  
10 through a nozzle under pressure to deliver the liquid. The nozzle is secured by a holder on the delivery device. This holder may itself be secured by a second holder, e.g. in the form of a check nut, or the check nut itself may be the holder. According to the invention at least part of the outer surface of the holding device is micro- or nanostructured.

## Prior art

In an inhaler of this kind liquid pharmaceutical formulations are stored in a reservoir. From there, they are conveyed through a riser tube into a pressure chamber from where they are forced through a nozzle. The nozzle has a liquid inlet side and a liquid outlet side. On the liquid inlet side is an opening

through which a liquid from the pressure chamber can enter the nozzle. On the opposite side, the end face of the nozzle, the liquid then passes through two nozzle apertures which are aligned so that the jets of liquid leaving the apertures strike one another and are thereby atomised. The nozzle apertures are arranged in the inhaler in such a way that they are in direct contact with the outer environment. These inhalers normally deliver formulations based on water or mixtures of water and ethanol. They are able to nebulise a small amount of a liquid formulation in the therapeutically required dosage within a few seconds to produce an aerosol suitable for therapeutic inhalation. With the device, quantities of less than 100 microlitres can be nebulised, e.g. with one spray actuation, to produce an aerosol with an average particle size of less than 20 microns so that the inhalable part of the aerosol corresponds to the therapeutically effective amount. In these nebulisers with Respimat® technology a pharmaceutical solution is converted by high pressure up to 500 bar into a low-speed aerosol mist destined for the lungs, which the patient can then breathe in.

A small amount of the liquid may be deposited from the outside as a film or as an accumulation of small droplets on the end face of the nozzle or on the end face of the fixing means for the nozzle or on the inside of the mouthpiece. This fraction of the liquid is also referred to as the mouthpiece fraction within the scope of this specification.

The amount of liquid deposited need not be constant in every spray actuation but may vary on numerous factors such as the spatial orientation of the device during the aerosol production or the ambient temperature, relative humidity, etc. This leads on the one hand to a certain variability, however minor, in the amount dispensed which is then available for the patient to take in. The liquid deposited may also cause contamination of the outer surface of the nozzle system or of the mouthpiece, which may in turn affect the pharmaceutical quality of the next aerosol mist.

Although these two effects are only slight precisely in devices using Respimat® technology it is important for reasons of quality control to minimise such effects.

It has now surprisingly been found that in devices for dispensing liquids the proportion of liquid deposited on the outside of the nozzle system can be reduced if the corresponding surfaces are at least partially micro- or nanostructured. Devices based on the Respimat® technology are preferred.

5

### **Description of the invention**

It is an objective of the invention to reduce the variability of the proportion of the liquid delivered by means of a device for delivering pharmaceutical liquids, such as atomisers, inhalers, etc.

10

A further aim of the invention is to reduce the proportion of liquid which is deposited, from an aerosol mist, on the device for delivering the pharmaceutical liquid.

15

A further aim is to optimise the quality of delivery of a liquid using atomisers having the Respimat® technology.

### **Detailed description of the invention**

20

The present invention relates to a nozzle system for liquid nebulisers wherein at least part of the outer surface of the nozzle system or other components of the nebuliser which may come into contact with the aerosol delivered has a micro- or nanostructured surface. Preferably at least the end face of the nozzle facing outwards (i.e. the side of the nozzle from which the aerosol mist emerges) and/or the similarly oriented side of the device for holding the nozzle is provided with a surface structure of this kind.

25

In the simplest case the nozzle is a perforated plate with at least one opening.

30

Other embodiments with more complicated constructions relate to nozzles consisting of at least two superimposed plates, at least one of the plates having a second microstructure so that the superimposed plates define on one side a liquid inlet adjoining a channel system and/or a filter system which then opens into one, two or more liquid outlets.

35

In embodiments of the nozzle having a plurality of nozzle apertures, preferably all of them are formed on a common side. In such cases the nozzle apertures may be oriented so that the jets of liquid emerging from them meet in front of the nozzle aperture. Systems of this kind require  
5 nozzles with at least two apertures. Nozzles of this kind are described in more detail in the description of Respimat® technology.

These or other nozzles may be part of a nozzle system by means of which the nozzles are held at a defined place in the delivery device. A nozzle  
10 system of this kind consists of a nozzle and a nozzle holder and/or a check nut, each having an end face. This is the side which is oriented away from the side of the nozzle having the nozzle aperture, i.e. it faces outwards. The inside of the end face of the nozzle holder or the check nut comes into contact with the liquid outlet side of the nozzle and thereby exerts the force  
15 needed to secure the nozzle in the direction of the liquid inlet side of the nozzle. The end face of the nozzle holder and/or of the check nut has or have a through-bore or hole through which the aerosol can escape from the nozzle. Therefore, the nozzle apertures are in, or in a direct line below, the bore.

20 The bore or the hole may be constructed as an inner recess which widens continuously from the nozzle apertures. Embodiments of the nozzle system wherein the recess is funnel-shaped, preferably conical, are advantageous.

25 In nozzles having at least two nozzle apertures orientated so that the two jets of liquid leaving the nozzle body meet, the point of impact, the point where the jets of liquid meet and are atomised to form an aerosol, is preferably located close to the base of the recess, i.e. in the region of the nozzle aperture. It is obvious that in such a case the recess is one of the areas  
30 particularly at risk of liquid being deposited thereon.

According to the invention, at least part of the following surfaces is micro- or nanostructured:

- the outer surface of the liquid outlet side of the nozzle and/or
- 35 - the outer surface of the end face of the nozzle holder and/or
- the side wall of the bore or hole of the nozzle holder and/or

- the outer surface of the end face of the check nut and/or
- the side wall of the bore or hole of the check nut.

5 Preferably, the widening recess of the nozzle holder and/or of the check nut or a combination of the two parts has the micro- or nanostructured surface, in particular.

10 These areas and/or the outer surface of the nozzle outlet side and optionally other surfaces close to the nozzle opening on which the liquid from the aerosol mist is most likely to be deposited are also referred to as critical surfaces within the scope of the present invention.

15 In the case of inhalers, the critical surfaces also include the mouthpiece, into which a nozzle usually sprays the pharmaceutical aerosol so that it can then be inhaled. A mouthpiece of this kind may be constructed as a tubular projection on the base of which is located the nozzle.

20 EP 772514 describes how the micro- or nanostructures used according to the invention might look and therefore reference is hereby made to the contents of this publication.

25 If the critical surfaces are those of the nozzle holder or check nut, at least 20% of their surface, more preferably at least 50% and most preferably at least 75% is micro- or nano-structured.

Alternatively and/or in addition, 20% of the outer surface of the nozzle outlet side, more preferably 50% and most preferably at least 75% is also micro- or nano-structured.

30 If the critical surface is the inner surface of a mouthpiece, this surface may also be at least 20% micro- or nano-structured, more preferably at least 50% and most preferably at least 75%.

35 Which surfaces are to be regarded as critical in any individual case depends on the particular device and can be discovered by simple tests.

Preferably, the critical surfaces of the nozzle holder and/or check nut are micro- or nano-structured.

5 The structuring of the critical surface according to the invention is achieved by providing elevations and depressions on a micro or nano scale at least on areas of the critical inner surface.

The elevations and depressions may be in the form of peaks, spheres, flat surfaces, wedge shapes, hemispherical shapes, etc.

10

They may be randomly arranged or ordered, e.g. in circles, rows, in a zigzag, meandering, etc.

15 The spacing between the raised portions on the surface structure is in the range from 0.1 to 200 microns, preferably 0.1 to 100 microns. Distances of 0.1 to 10 microns are preferred, while distances of 0.1 to 1 micron are even more preferred.

20 The height of the elevations or the depth of the depressions are in the range from 0.1 to 100 microns, preferably 0.1 to 50 microns. Spacings of 0.1 to 10 microns are most preferred.

25 Preferably the elevations of the surface structures are close enough together to ensure that hydrophilic drops of liquid, e.g. drops of water, roll off the elevations without actually touching the underlying area. At the same time the elevations of the surface structures should not be too close together or the depressions should not be too flat so as not to form a sealed surface, with respect to the droplet size of the liquid, in which the surface forces between the drops and the surface come into effect fully. It is therefore desirable that  
30 the height of the elevations from the base should increase as the distance between the elevations increases. Preferably, the surfaces have elevations

measuring 0.1 to 50 microns wherein the spacing between the elevations is 0.1 to 100 microns.

5 Particularly preferred are structures having two differently graduated surface modulations such as may be obtained by superimposing a submicroscopic roughness with a periodic length of 0.05 to 0.5 microns and a roughness with a periodic length of 0.05 to 10 microns.

10 Preferably, the critical surfaces consist of hydrophobic materials or materials which have been given a durable hydrophobic finish or they are coated with such materials and the raised portions cannot be detached by water or water-containing detergents. The materials used may be plastics, metals, ceramics, glass, etc.

15 Preferred materials are glass and/or ceramics and/or metals and/or plastics such as polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polyacrylates, polyesters, silanes, etc. Plastics are preferred. If desired, a plastic of this kind may be provided with a coating of another plastic which carries or forms the surface structure, e.g. when dried.

20 Structured surfaces of this kind may either be produced by forming the surface structures during the manufacture from hydrophobic materials or by subsequently subtracting or adding material to the surfaces. These processes include subsequent stamping, etching, laser ablation, galvanic  
25 machining, adhesive bonding of a structured film, adhesive bonding of a powder, spraying with suspensions, depositing sublimates, etc.

Finally, it is possible to create surfaces of this kind on objects by subsequent provision of a durable hydrophobic surface on previously produced surfaces  
30 with the desired structures.



One possible way of subsequently making a surface durably hydrophobic is by subsequently silanising surfaces with the desired structures which have been prepared beforehand. Silanising may be carried out on any materials which are naturally hydrophilic but capable of reacting with the reactive  
5 groups of the silanes so that finally the surface consists of the hydrophobic groups of the silanes.

In order to produce the desired surface structures during the actual manufacture from hydrophobic polymers the objects may be produced in  
10 moulds which contain the negative of the desired surface structure.

It is also possible to apply the hydrophobic polymers in the form of solutions and/or dispersions which produce the desired surface structures when dried and cured.

15 Such structures are formed for example from self-organising polymers or under conditions as known in principle from the manufacture of matt paint surfaces.

20 If it is not possible or not desirable to create the desired surface structures from the outset, this may also be done subsequently, e.g. by subsequent stamping or etching. Stamping may be carried out, for example, using heated or heatable stamps. The etching may be carried out using the known means for chemical etching or by physical methods such as ion etching with  
25 oxygen or other irradiation which leads to roughening of the surface and a surface structure which can be used according to the invention.

The method by which a surface structure is produced depends on the material used and the desired micro-structure.

30 This invention is preferably used in a nebuliser using Respimat® technology.

The preferred atomiser essentially comprises a lower and an upper housing mounted to be rotatable relative to one another, the upper part of the housing containing a spring housing with spring which is tensioned by rotating the two housing parts by means of a locking clamping mechanism preferably in the form of a screw thread or gear and is released by pressing a release button on the upper part of the housing. This moves a power take-off flange connected to a hollow piston on the lower end of which a container can be fitted and at the upper end of which are found a valve and a pressure chamber which is connected for fluid transmission to the nozzle or the nozzle system formed in the upwardly open part of the upper housing part. The liquid is sucked in by the hollow piston and pumped to the pressure chamber from where it is expelled through the nozzle in the form of an aerosol.

The hollow piston with valve body corresponds to a device disclosed in WO 97/12687. It projects partially into the cylinder of the pump housing and is disposed to be axially movable in the cylinder. Reference is made particularly to Figures 1-4 - especially Figure 3 - and the associated parts of the description. At the moment of release of the spring the hollow piston with valve body exerts, at its high pressure end, a pressure of 5 to 60 Mpa (about 50 to 600 bar), preferably 10 to 60 Mpa (about 100 to 600 bar) on the fluid, the measured amount of active substance solution.

The valve body is preferably mounted at the end of the hollow piston which faces the nozzle body. The valve body is connected for fluid transmission with the nozzle.

The nozzle in the nozzle body is preferably microstructured, i.e. produced by microtechnology. The microstructure mentioned in this context is, however, different from the microstructure according to the invention, at least in terms of its function, as will be clear from the context. Microstructured nozzle bodies are described for example in WO 94/07607 or WO 99/16530. Another embodiment is disclosed in the German Patent application filed under No.

10216101.1. Reference is hereby made to all the documents. With regard to WO 94/07607 we refer particularly to Figure 1 and the associated description.

5 The nozzle body consists, for example, of two sheets of glass and/or silicon firmly attached to one another, at least one of these sheets having one or more microstructured channels which connect the nozzle inlet side to the nozzle outlet side. On the nozzle outlet side there may be at least one round or non-round opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide, the depth preferably being 4.5 to 6.5 microns and the length preferably being 7 to 10 9 microns.

In the case of a plurality of nozzle openings, preferably two, the directions of spraying of the nozzles in the nozzle body may run parallel to one another or be inclined relative to one another in the direction of the nozzle opening. In a 15 nozzle body with at least two nozzle openings on the outlet side, the directions of spraying may be inclined at an angle of 20 to 160° to one another, preferably at an angle of 60 to 150, most preferably 70 to 100°.

The nozzle openings are preferably arranged at a spacing of 10 to 200 20 microns, more preferably at a spacing of 10 to 100 microns, most preferably 30 to 70 microns. A spacing of 50 microns is most preferred. The directions of spraying consequently meet in the region of the nozzle openings.

For the sake of simplicity an embodiment will now be described wherein only 25 the base part of the nozzle body has relief-like microstructures, but the top part does not. In other embodiments the situation is reversed or both parts may have these microstructures.

On the base part, on the flat surface, there may be a set of channels to create 30 a plurality of filter routes (filter channels) in collaboration with the substantially flat surface of the top part. The base part may have a fill chamber the top of which is again formed by the top part. This fill chamber may be provided before or after the filter channels. It is also possible to have two fill chambers of this kind. Another set of channels on the substantially flat surface of the 35 base part which is provided downstream of the filter channels forms, together

with the top part, a set of channels which create a plurality of nozzle outlet routes.

5 Preferably, the overall cross sectional area of the nozzle outlets is 25 to 500 square micrometres. The total cross sectional area is preferably 30 to 200 square micrometres.

In another embodiment this nozzle construction has only one nozzle aperture.

10 In other embodiments of this kind the filter channels and/or the fill chamber are omitted.

Preferably, the filter channels are formed by projections arranged in a zigzag shape. Thus, for example, a zigzag configuration of this kind is formed by at  
15 least two rows of projections. A number of rows of projections may also be formed, the projections being laterally offset from one another in order to construct additional rows which are skewed relative to these rows, these additional rows forming the zigzag configuration. In embodiments of this kind the inlet and outlet may each have a longitudinal slot for unfiltered or filtered  
20 fluid, each of the slots being substantially the same width as the filter and substantially the same height as the projections on the inlet and outlet sides of the filter. The cross section of the throughflow passages formed by the projections may be perpendicular to the direction of flow of the fluid and may decrease from row to row, viewed in the direction of flow. Also, the  
25 projections arranged closer to the inlet side of the filter may be larger than the projections arranged closer to the outlet side of the filter. Additionally, the spacing between the base part and top part may taper in the region from the nozzle inlet side to the nozzle outlet side. The zigzag configuration which is formed by the minimum of two rows of projections has an angle of inclination  
30  $\alpha$  of preferably  $20^\circ$  to  $250^\circ$ .

Further details of this nozzle construction may be found in WO-94/07607. Reference is hereby made specifically to this publication, particularly Figure 1 and the associated description.

35

The nozzle may be embedded in an elastomeric sleeve as described in WO 97/12683. In its simplest form a sleeve of this kind is a ring or member having an opening into which the nozzle can be inserted. This opening surrounds the nozzle block over its entire outer surface, i.e. the surface which is perpendicular to the preferably linear axis formed by the nozzle inlet side and the nozzle outlet side. The sleeve is open at the top and bottom so as not to impede further the supply of liquid to the nozzle inlet side of the nozzle or the delivery of the liquid. This sleeve may in turn be inserted in a second sleeve. The external form of the first sleeve is preferably conical. The opening of the second sleeve is shaped accordingly. The first sleeve may be made of an elastomer.

The nozzle, optionally including the sleeve, is secured by a device for holding it from the outside in the direction of the hollow piston, as described above.

The locking clamping mechanism of the atomiser contains a spring, preferably a cylindrical helical compression spring, as a store for the mechanical energy. The spring acts on the power take-off flange as a spring member the movement of which is determined by the position of a locking member. The travel of the power take-off flange is precisely limited by an upper stop and a lower stop. The spring is preferably tensioned via a stepping-up gear, e.g. a helical sliding gear, by an external torque which is generated when the upper housing part is turned relative to the spring housing in the lower housing part. In this case, the upper housing part and the power take-off flange contain a single- or multi-speed spline gear.

The locking member with the engaging locking surfaces is arranged in an annular configuration around the power take-off flange. It consists for example of a ring of plastics or metal which is inherently radially elastically deformable. The ring is arranged in a plane perpendicular to the axis of the atomiser. After the tensioning of the spring, the locking surfaces of the locking member slide into the path of the power take-off flange and prevent the spring from being released. The locking member is actuated by means of a

button. The actuating button is connected or coupled to the locking member. In order to actuate the locking clamping mechanism the actuating button is moved parallel to the annular plane, preferably into the atomiser, and the deformable ring is thereby deformed in the annular plane. Details of the construction of the locking clamping mechanism are described in WO 97/20590.

The lower housing part is pushed axially over the spring housing and covers the bearing, the drive for the spindle and the storage container for the fluid.

When the atomiser is operated, the upper part of the housing is rotated relative to the lower part, the lower part taking the spring housing with it. The spring meanwhile is compressed and biased by means of the helical sliding gear, and the clamping mechanism engages automatically. The angle of rotation is preferably a whole-number fraction of 360 degrees, e.g. 180 degrees. At the same time as the spring is tensioned, the power take-off component in the upper housing part is moved along by a given amount, the hollow piston is pulled back inside the cylinder in the pump housing, as a result of which some of the fluid from the storage container is sucked into the high pressure chamber in front of the nozzle.

If desired, a plurality of replaceable storage containers containing the fluid to be atomised can be inserted in the atomiser one after another and then used. The storage container contains the aqueous aerosol preparation according to the invention.

The atomising process is initiated by gently pressing the actuating button. The clamping mechanism then opens the way for the power take-off component. The biased spring pushes the piston into the cylinder in the pump housing. The fluid emerges from the nozzle of the atomiser in the form of a spray. The liquid pharmaceutical preparation hits the nozzle body at an entry pressure of up to 600 bar, preferably 200 to 300 bar and is atomised through

the nozzle openings into an inhalable aerosol. The preferred particle sizes of the aerosol are up to 20 microns, preferably 3 to 10 microns.

Volumes of 10 to 50 microlitres are preferably delivered, volumes of 10 to 20  
5 microlitres are more preferable, whilst a volume of 15 microlitres per spray is particularly preferred.

Further details of construction are disclosed in PCT applications WO  
97/12683 and WO 97/20590, to which reference is made hereby.

10

The components of the atomiser (nebuliser) consist of a material which is suited to its purpose. The housing of the atomiser and - insofar as the operation allows - other parts are also preferably made of plastics, e.g. by injection moulding. For medical uses, physiologically harmless materials are  
15 used.

Preferably, a nebuliser according to the invention is cylindrical in shape and has a handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, so that it can be carried anywhere by the patient.

20

As already mentioned several times, in a device of the Respimat® type, the outer surface of the nozzle outlet side, parts of the nozzle holder and/or the check nut and optionally other surfaces close to the nozzle opening onto which liquid from the aerosol mist delivered is most likely to be deposited,  
25 may be provided according to the invention with the nano- or microstructure. Additionally or alternatively, other surfaces of the Respimat® device may also have the nano- or microstructure according to the invention. These include the inner surface and parts of the outer surface of the hollow piston, the inner surfaces of the components that make up the nozzle, parts of the inner  
30 microstructured surface of the nozzle and others.

The present invention may be applied to all kinds of liquid nebulisers in which aqueous systems are nebulised. The invention is not limited either to the

technology on which the nebulisation is based nor to the purpose for which nebulisers of this kind are to be used.

## 5 **Figures**

Figures 1a/b, which are similar to Figures 6a/b of WO 97/12687, show the Respimat® nebuliser with which the aqueous aerosol preparations according to the invention may advantageously be inhaled.

10

Fig. 2 shows two embodiments of a nozzle system in side elevation, partly in section,

Fig. 3 shows an experimental example of a microstructured nozzle system,

15

Fig. 4 shows a diagrammatic representation of an embodiment of a nozzle body in side view, in section.

Figures 5 to 9 show surface structures of polyester films with a structured acrylic layer.

20

Figure 1a shows a longitudinal section through the atomiser with the spring tensioned. Figure 1b shows a longitudinal section through the atomiser with the spring relaxed.

25

The upper housing part (51) contains the pump housing (52), on the end of which is mounted the holder (53) for the atomiser nozzle. In the holder is the expanding recess (54) and the nozzle body (55). The hollow piston (57) fixed in the power take-off flange (56) of the locking clamping mechanism projects partly into the cylinder of the pump housing. At its end the hollow piston carries the valve body (58). The hollow piston is sealed off by the gasket (59). Inside the upper housing part is the stop (60) on which the power take-off

30



flange rests when the spring is relaxed. Located on the power take-off flange is the stop (61) on which the power take-off flange rests when the spring is under tension. After the tensioning of the spring, the locking member (62) slides between the stop (61) and a support (63) in the upper housing part.

- 5 The actuating button (64) is connected to the locking member. The upper housing part ends in the mouthpiece (65) and is closed off by the removable protective cap (66).

- 10 The spring housing (67) with compression spring (68) is rotatably mounted on the upper housing part by means of the snap-fit lugs (69) and rotary bearings. The lower housing part (70) is pushed over the spring housing. Inside the spring housing is the replaceable storage container (71) for the fluid (72) which is to be atomised. The storage container is closed off by the stopper (73), through which the hollow piston projects into the storage container and  
15 dips its end into the fluid (supply of active substance solution).

- The spindle (74) for the mechanical counter (optional) is mounted on the outside of the spring housing. The drive pinion (75) is located at the end of the spindle facing the upper housing part. On the spindle is the slider (76).

20

Figure 2a shows an embodiment of the system comprising the nozzle (55) and nozzle holder in side elevation, partly in section.

- 25 The nozzle (55) or nozzle holder as a self-contained component unit - a so-called uniblock - is mounted in a conical sleeve (77) which is itself in turn placed in the nozzle holder (78). The nozzle holder (78) is braced on the housing (80) by means of a check nut (79) and the nozzle (55) is finally fixed thereto.

- 30 At the same time the check nut (79) holds the nozzle holder (78) from outside without engaging in the conical recess (81) thereof. The recess (81) is

conical in shape, in that it widens out continuously as its distance from the nozzle apertures increases. The recess (81) has a cone angle  $2\theta$ .

5 Because the check nut (79) does not engage in the nozzle holder (78) from outside, the recess (81) is formed exclusively by the nozzle holder (78).

Figure 2b shows an embodiment of the nozzle system (55) in side view, partly in section, which differs from Figure 2a in that this time the check nut also forms part of the conical recess (81). There are no steps of any kind in  
10 the recess (81) in the region of the transition from the nozzle holder (78) to the check nut (79). The particles of the nebuliser mist which then accumulate in such a step and contribute to the mouthpiece fraction can no longer be picked up by a fresh actuation of the nebuliser.

15 Figure 3 - Example

A Respimat® device is used, analogously to Figure 1. This device has been modified so that the critical surface, i.e. the recess (81), of the nozzle system analogously to that of Figure 2 has been coated with the silicon paint  
20 Lotusan® made by Messrs Dyckerhoff.

Then an aqueous placebo solution is sprayed using the device and the quantity of liquid deposited on the critical surface is measured by comparison with an uncoated apparatus.

25

The test is repeated for a number of devices with different angles of opening of the conical recess (Figure 3).

The tests show that the microstructuring of the critical surface of the nozzle  
30 system advantageously reduces the quantity of liquid deposited on the critical surface, compared with a smooth nozzle system.

Figure 4 is a diagrammatic view of a detail of an embodiment of a nozzle member (55) with two nozzle openings shown in sectional side view.

5 The two nozzle channels (82) are arranged so that the jets leaving the nozzle apertures (84) of the nozzle channels meet at the point of collision (85) at an angle  $\alpha=90^\circ$ . The point of collision (85) has a height of impact  $h=25\text{ }\mu\text{m}$  above the nozzle apertures.

10 Figures 5 to 9 show examples of surface structures of polyester films with a structured acrylic layer which may be adhered to the critical surface of the nozzle holder and/or the check nut.

Film 1 with structures in the region of 0.5 microns,

Film 2 with structures in the region of 2 microns,

15 Film 3 with structures in the region of 2 microns and 10 microns of superstructure.

20 According to the foregoing remarks, the invention may be described as a nozzle for a delivery device for liquids which has a liquid inlet side and a liquid outlet side, the outer surface of the liquid outlet side being micro- or nanostructured.

25 The nozzle may have at least one nozzle opening or e.g. two nozzle openings which are oriented so that the jets of liquid emerging from them meet in front of the nozzle opening.

30 The nozzle may be formed from at least two constructional units, e.g. from at least two superimposed plates, at least one of the plates having a second microstructure so that the plates lying one on top of the other define, on one side, a liquid inlet connected to a channel system and/or a filter system which then opens into one or more liquid outlets.

This nozzle may have at least two nozzle outlets oriented towards one another.

In another aspect the invention relates to a nozzle system for a device for delivering liquids, consisting of a nozzle and a nozzle holder with an end face which comprises a through-bore or hole and the inside of which is in contact with the liquid outlet side of the nozzle, the nozzle openings being located in  
5 or below the bore and/or a check nut the end face of which has a through-bore or hole and which is in contact with the nozzle holder on its end face or with the nozzle on its liquid outlet side, wherein at least one of the following surfaces is micro- or nanostructured:

- the outer surface of the liquid outlet side of the nozzle and/or
- 10 - the outer surface of the end face of the nozzle holder and/or
- the side wall of the bore or hole of the nozzle holder and/or
- the outer surface of the end face of the check nut and/or
- the side wall of the bore or hole of the check nut.

15 The bore or hole of the nozzle holder is constructed as an inner recess which widens out continuously from the nozzle openings.

Alternatively or in addition, the bore or hole of the check nut is constructed as an inner recess which widens out continuously from the nozzle openings.

20

In both cases, the side of the recess remote from the nozzle opening is micro- or nanostructured.

In the case of the nozzle system or the delivery device for liquids, the nozzle  
25 may also have all the features of the nozzle according to the invention, the micro- or nanostructure of the liquid outlet side being optional.

The delivery device according to the invention may be an atomiser for pharmaceutical liquids.

30

The delivery device may be a device which comprises a lower and an upper housing part mounted to be rotatable relative to one another, the upper part of the housing containing a spring housing with spring which is tensioned by rotating the two housing parts by means of a locking clamping mechanism

preferably in the form of a screw thread or gear and is released by pressing a release button on the upper part of the housing, the spring meanwhile moving a power take-off flange connected to a hollow piston on the lower end of which a container can be fitted and at the upper end of which are found a  
5 valve and a pressure chamber which is connected for fluid transmission to the nozzle or the nozzle system formed in the upwardly open part of the upper housing part.

Preferably, the device is an inhaler or some other atomiser for medicinal  
10 liquids.

In the objects according to the invention, the micro- or nanostructure is formed by elevations and depressions with a height/depth of 0.1 to 100 microns at least on one of the following surfaces:

- 15
- the outer surface of the liquid outlet side of the nozzle and/or
  - the outer surface of the end face of the nozzle holder and/or
  - the side wall of the bore or hole of the nozzle holder and/or
  - the outer surface of the end face of the check nut and/or
  - the side wall of the bore or hole of the check nut.
- 20

The spacings between the elevations and depressions are in the range from 0.1 to 200 microns and preferably at least 20% of the corresponding surface is micro- or nanostructured, more preferably at least 50% and most preferably at least 75%.

25

The micro- or nanostructured surfaces are formed, for example, by hydrophobic materials such as glass and/or ceramics and/or metals and/or plastics such as polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polyacrylate, polyester and silanes.

30

The micro- or nanostructured surfaces may also be formed by subtractive or additive treatment of the surfaces such as stamping, etching, laser ablation,

galvanic machining, adhesively attaching a structured film, adhesion of a powder, spraying with suspensions, depositing sublimates.

### **Abstract**

The invention relates to a nozzle system for a delivery device for liquids,  
5 which comprises a nozzle and a device which fixes the nozzle in the delivery  
device. The device has a liquid reservoir from which a liquid is forced  
through a nozzle under pressure to deliver the liquid. The nozzle is secured  
by a holder on the delivery device. This holder may itself be secured by a  
second holder, e.g. in the form of a check nut, or the check nut itself may be  
10 the holder. According to the invention at least part of the outer surface of the  
holding device is micro- or nanostructured.

5

10

15

20

25

30

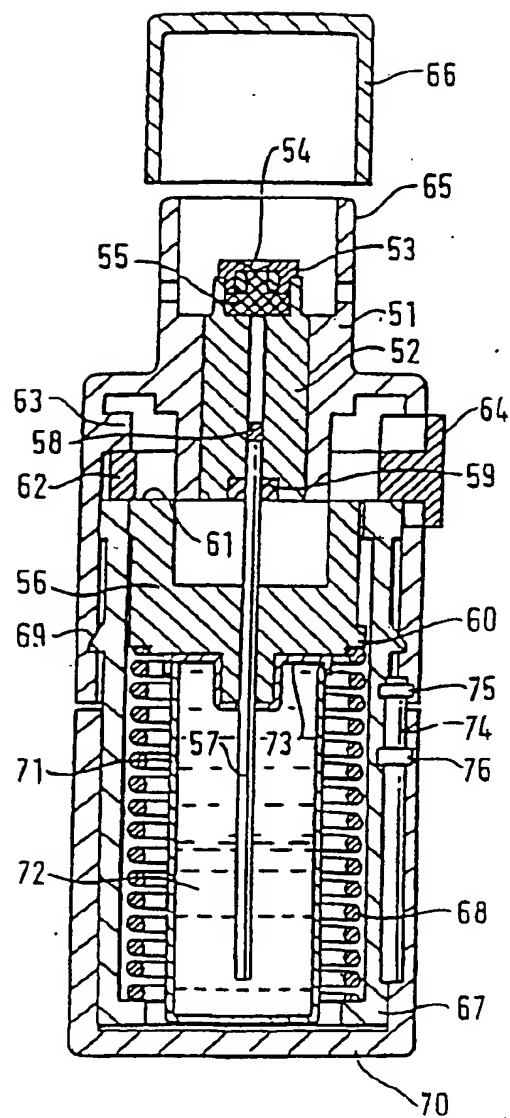


Fig. 1a



5  
10  
15  
20  
25  
30

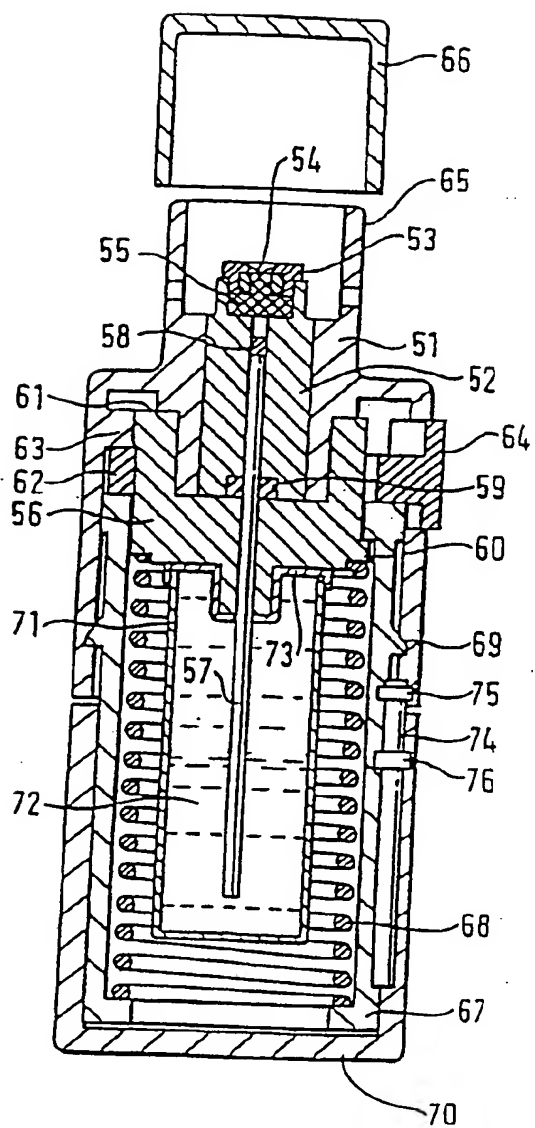


Fig. 1b

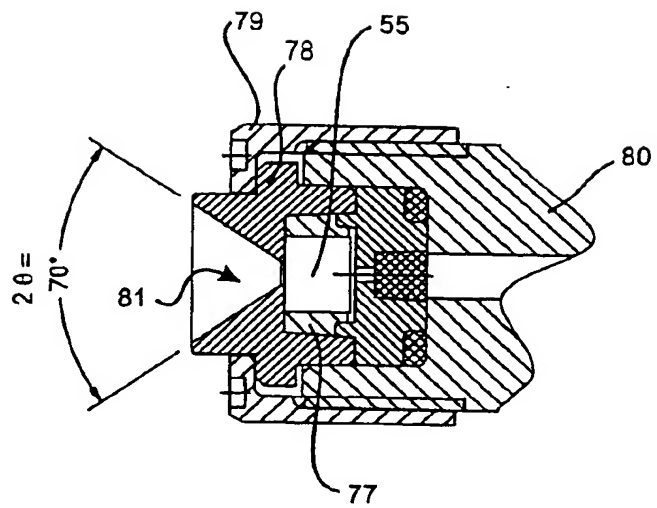


Fig. 2a

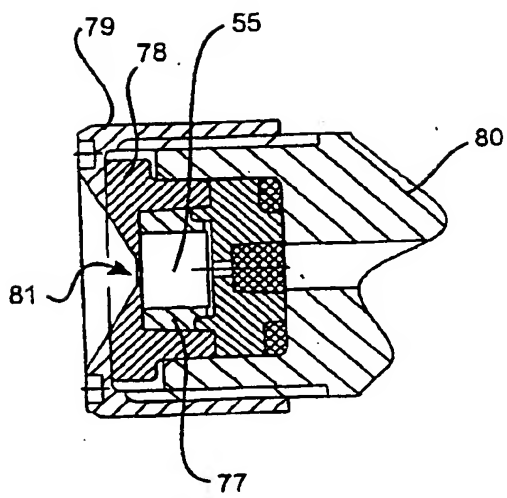
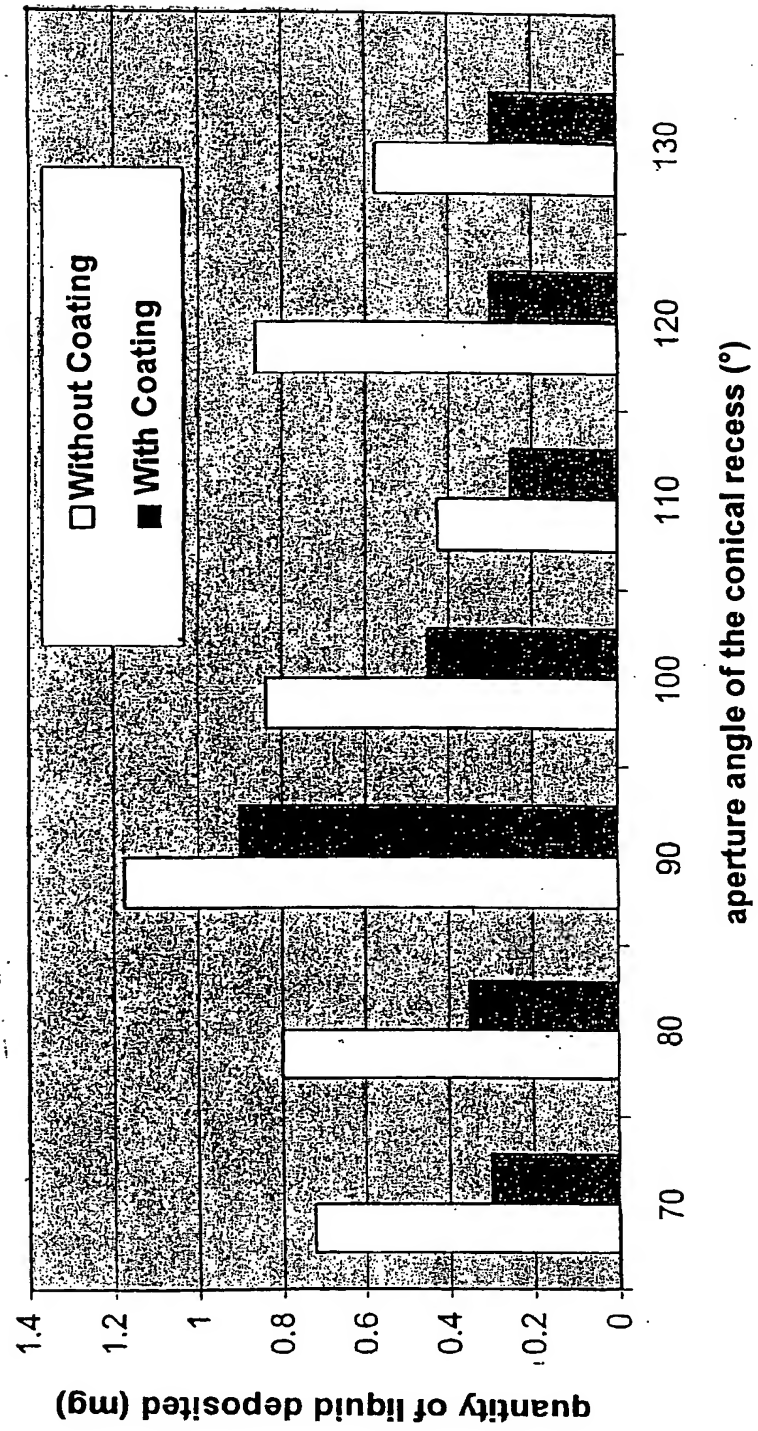


Fig. 2b

Fig. 3



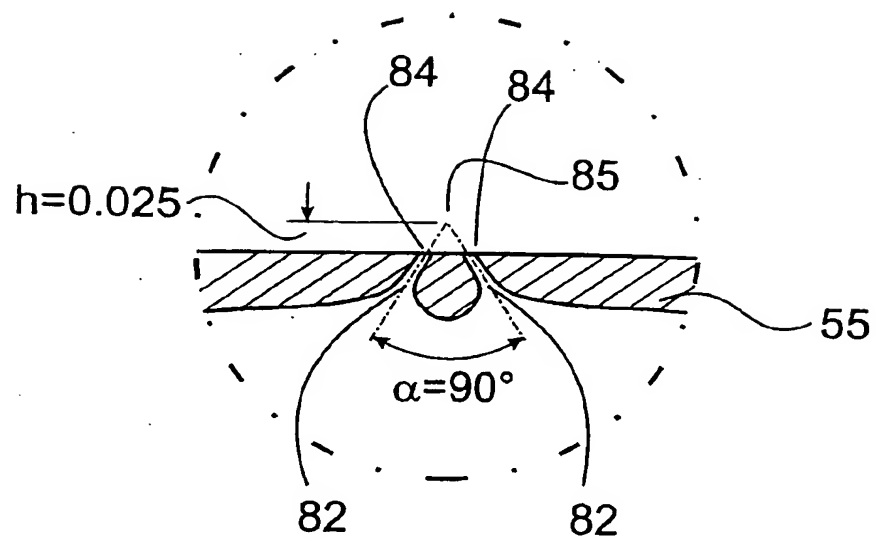


Fig. 4

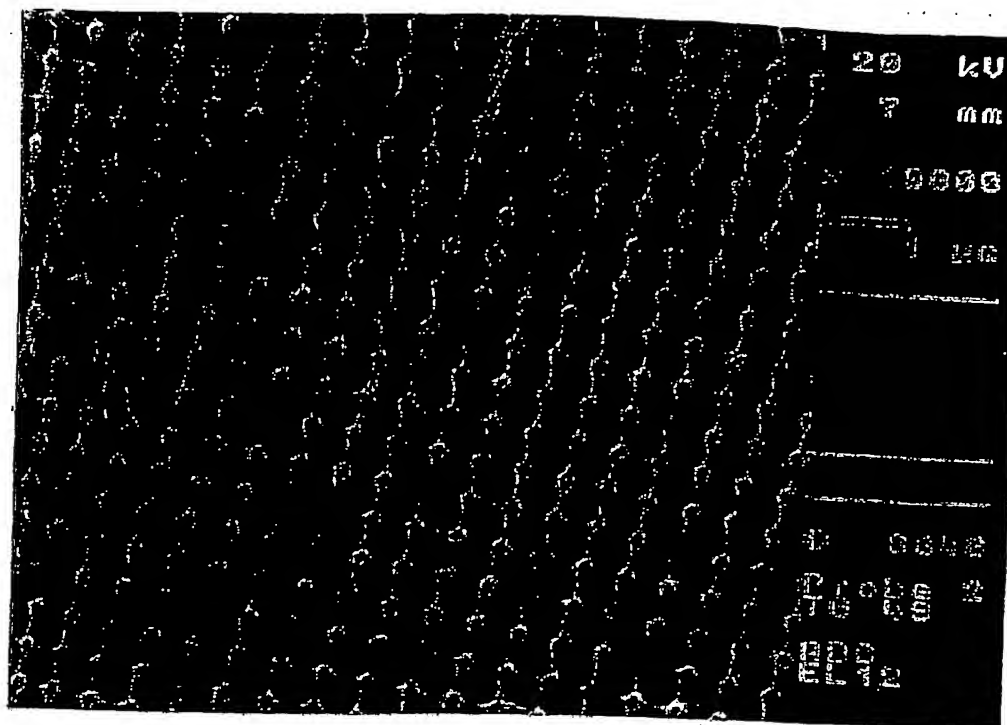


Fig. 5

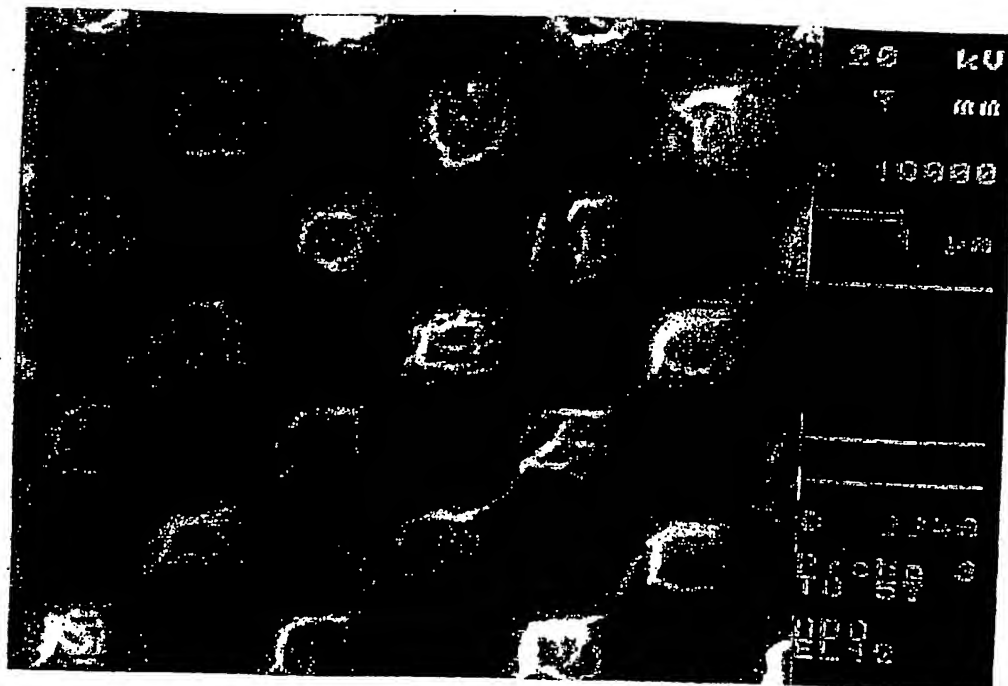


Fig. 6





Fig. 9

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 00 983.3

**Anmeldetag:** 14. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE

**Bezeichnung:** Düsensystem für eine Ausbringungsanordnung  
für Flüssigkeiten bestehend aus Düse und Düsen-  
halter und/oder Überwurfmutter

**IPC:** B 05 B, A 61 M

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. November 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Stech', written over a circular stamp.

Stech



**Düsensystem für eine Ausbringungsvorrichtung für Flüssigkeiten bestehend  
aus Düse und Düsenhalter und/oder Überwurfmutter**

Die Erfindung betrifft ein Düsensystem für eine Ausbringungsvorrichtung für Flüssigkeiten,  
5 welche eine Düse und eine die Düse in der Ausbringungsvorrichtung fixierenden Einrichtung  
beinhaltet. Die Vorrichtung weist ein Flüssigkeitsreservoir auf, von welchem aus eine Flüssigkeit  
unter Druck durch eine Düse zum Ausbringen der Flüssigkeit gepresst wird. Die Düse wird dabei  
von einer Halterung an die Ausbringungsvorrichtung fixiert. Diese Halterung kann selbst von  
einer zweiten Halterung, z.B. in Form einer Überwurfmutter gehalten werden oder die  
10 Überwurfmutter selbst ist die Halterung. Erfindungsgemäß ist zumindest ein Teil der  
Außenoberfläche der Halteeinrichtung mikro- oder nanostrukturiert.

Bevorzugt ist die vorliegende Erfindung Teil eines treibgasfreien Geräts zum Vernebeln von  
pharmazeutischen Flüssigkeiten. Ein solcher erfindungsgemäßer Vernebler dient beispielsweise  
15 zur Bereitstellung eines Aerosols aus Tröpfchen zur inhalativen Aufnahme durch den Mund- und  
Rachenbereich in die Lunge eines Patienten, zur nasalen Aufnahme oder zur Besprühung der  
Augenoberfläche.

**Stand der Technik**

20 Die WO 91/14468 offenbart eine Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten  
Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung. Eine Weiterentwicklung des  
Geräts wird in der WO 97/12687 ausführlich beschrieben. Auf die genannten Referenzen wird  
hiermit ausdrücklich Bezug genommen und die dort beschriebene Technologie wird im Rahmen  
der vorliegenden Erfindung als Respimat®-Technologie bezeichnet. Unter diesem Begriff wird  
25 dabei insbesondere die Technologie verstanden, die einem Gerät gemäß den Figuren 6a und 6b  
der WO 97/12687 und der dazugehörigen Beschreibung zugrunde liegt.

In einem solchen Inhalator werden flüssige Arzneistoffformulierungen in einem Reservoir  
gelagert. Von dort aus werden sie über ein Steigrohr in eine Druckkammer befördert, um dann  
30 weiter durch eine Düse gepresst zu werden.

Die Düse weist eine Flüssigkeitseinlassseite und eine Flüssigkeitsauslassseite auf. Auf der Flüssigkeitseinlassseite befindet sich eine Öffnung durch die eine von der Druckkammer her kommende Flüssigkeit in die Düse eintreten kann. Auf der gegenüberliegenden Seite, der Stirnseite der Düse, tritt die Flüssigkeit dann durch zwei Düsenöffnungen aus, die so ausgerichtet sind, dass die aus den Öffnungen austretenden Flüssigkeitsstrahlen aufeinanderprallen und dadurch zerstäubt werden. Die Düsenöffnungen sind so im Inhalator angebracht, dass sie mit der Außenumgebung in unmittelbarem Kontakt stehen.

Diese Inhalatoren bringen zumeist Formulierungen auf Basis von Wasser oder Wasser-Ethanol-Gemischen aus. Dabei können sie eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln. Mit dem Gerät können Mengen von weniger als 100 Mikroliter mit beispielsweise einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 Mikrometern so vernebelt werden, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

In diesen Verneblern mit Respimat® -Technologie wird eine Arzneimittellösung mittels eines hohen Drucks von bis zu 500 bar in eine lungengängige Aerosolwolke niedriger Geschwindigkeit überführt, die dann vom Patienten eingeatmet werden kann.

Dabei kann sich ein geringer Teil der Flüssigkeit als Film oder als kleine Tröpfchen von außen auf die Stirnseite der Düse oder die Stirnseite des Halterungssystems der Düse oder die Innenseite des Mundstückes niederschlagen. Dieser Anteil der Flüssigkeit wird im Rahmen dieser Erfindungsbeschreibung auch als Mundstückanteil bezeichnet.

Der Anteil an niedergeschlagener Flüssigkeit muss nicht bei jedem Hub konstant sein, sondern kann von mehreren Faktoren wie der Orientierung des Geräts im Raum während der Aerosolisierung oder der Umgebungstemperatur, Luftfeuchte etc. variieren. Dies führt zu einer gewissen, wenn auch nur geringen Variabilität der ausgebrachten Menge, die dann für den Patienten zur Aufnahme zur Verfügung steht.

Die niedergeschlagene Flüssigkeit kann auch zu einer Verunreinigung der Außenoberfläche des Düsensystems oder des Mundstückes führen, was seinerseits die pharmazeutische Qualität einer nächsten Aerosolwolke beeinflussen kann.

Wenngleich die beiden Effekte gerade bei Geräten der Respimat®-Technologie eher gering sind, ist es aus Gründen der Qualitätssicherung ein Anliegen, solche Effekte zu minimieren.

- 5 Es wurde nun überraschend gefunden, dass sich in Vorrichtungen zum Ausbringen von Flüssigkeiten der Anteil der an der Außenseite des Düsensystems niedergeschlagenen Flüssigkeitsmenge verringern lässt, wenn die entsprechenden Flächen zumindest teilweise mikro- oder nanostrukturiert sind. Bevorzugt sind Vorrichtungen, die auf der Respimat®-Technologie aufbauen.

10



### **Beschreibung der Erfindung**

Es ist eine Aufgabe der Erfindung die Variabilität des durch eine Vorrichtungen zum Ausbringen von pharmazeutischen Flüssigkeiten, wie Zerstäubern, Inhalatoren etc., ausgebrachten Anteils der Flüssigkeit zu reduzieren.

15

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung den Anteil von Flüssigkeit, der sich aus einer erzeugten Aerosolwolke an der Vorrichtung zum Ausbringen der pharmazeutischen Flüssigkeit niederschlägt, zu verringern.

- 20 Eine weitere Aufgabe besteht darin, die Qualität mit der Zerstäuber der Respimat®-Technologie eine Flüssigkeit ausbringen, zu optimieren.



### **Beschreibung der Erfindung im Detail**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Düsensystem für Flüssigkeitsvernebler, bei denen

- 25 zumindest ein Teil der äußeren Oberfläche des Düsensystems oder anderer Bauelemente des Verneblers, die mit dem ausgebrachten Aerosol in Berührung kommen können, eine mikro- oder nanostrukturierte Oberfläche aufweist. Bevorzugt sind wenigstens die nach außen weisende Stirnseite der Düse (d.h. die Seite der Düse, aus der die ausgebrachte Aerosolwolke austritt) und/oder die analog orientierte Seite der Einrichtung zum Halten der Düse mit einer solchen
- 30 Oberflächenstruktur versehen.

Im einfachsten Fall handelt es sich bei der Düse um eine Lochblende mit wenigstens einer Öffnung.

Andere konstruktive kompliziertere Ausführungsformen betreffen Düsen aus wenigstens zwei aufeinanderliegenden Platten, wovon wenigstens eine der Platten eine zweite Mikrostruktur aufweist, so dass die übereinander liegenden Platten auf einer Seite einen Flüssigkeitseinlass definieren, dem sich ein Kanalsystem und/oder ein Filtersystem anschließt, welches dann in einen, zwei oder mehrere Flüssigkeitsauslässe mündet.

10 Bei Ausführungsformen der Düse mit mehreren Düsenöffnungen sind bevorzugt alle auf einer gemeinsamen Seite ausgebildet. In solchen Fällen können die Düsenöffnungen so orientiert sein, dass die daraus austretenden Flüssigkeitsstrahlen vor der Düsenöffnung aufeinanderprallen. Für solche Systeme werden Düsen mit wenigstens zwei Öffnungen benötigt. Solche Düsen werden im Rahmen der Beschreibung der Respimat®-Technologie näher erläutert.

15 Diese oder andere Düsen können dabei Teil eines Düsensystems sein, durch das die Düsen an einem definierten Ort in der Ausbringungsvorrichtung gehalten werden. Ein solches Düsensystem besteht aus einer Düse und einem Düsenhalter und/oder einer Überwurfmutter mit jeweils einer Stirnseite. Diese ist die Seite, die von der Seite der Düse mit der Düsenöffnung weg orientiert ist, also nach außen weist. Die Innenseite der Stirnseite des Düsenhalters oder der Überwurfmutter berührt die Flüssigkeitsauslassseite der Düse und übt dadurch die zum Halten der Düse notwendige Kraft in Richtung der Flüssigkeitseinlassseite der Düse aus. Die Stirnseite des Düsenhalters und/oder der Überwurfmutter weisen eine durchgehende Bohrung oder Loch auf, durch die das Aerosol aus der Düse austreten kann. Daher liegen die Düsenöffnungen in 25 oder in direkter Linie unterhalb der Bohrung.

Die Bohrung oder das Loch kann als eine von den Düsenöffnungen sich kontinuierlich erweiternde innere Ausnehmung ausgebildet sein. Vorteilhaft sind dabei Ausführungsformen des Düsensystems, bei dem die Ausnehmung von trichterförmiger Gestalt, vorzugsweise von konusförmiger Gestalt ist.

Bei Düsen mit wenigstens zwei Düsenöffnungen, die so orientiert sind, dass die zwei Flüssigkeitsstrahlen, die den Düsenkörper verlassen, sich treffen, befindet sich der Impaktionspunkt, an dem die Flüssigkeitsstrahlen zu einem Aerosol zerstäubt werden, bevorzugt in der Nähe des Fußes der Ausnehmung, also in der Nähe der Düsenöffnung. Es ist  
5 offensichtlich, dass in einem solchen Fall die Ausnehmung zu den besonders für das Niederschlagen von Flüssigkeit gefährdeten Bereichen gehört.

Erfindungsgemäß ist wenigstens ein Teil der folgenden Flächen mikro- oder nanostrukturiert:

- 10
- die Außenoberfläche der Flüssigkeitsauslassseite der Düse und/oder
  - - die Außenoberfläche der Stirnseite des Düsenhalters und/oder
  - die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs des Düsenhalters und/oder
  - die Außenoberfläche der Stirnseite der Überwurfmutter und/oder
  - die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs der Überwurfmutter.

15

Bevorzugt weist insbesondere die sich erweiternde Ausnehmung des Düsenhalters und/oder der Überwurfmutter oder eine bauliche Kombination aus beiden Teilen die mikro- oder nanostrukturierte Oberfläche auf.

- 20
- Diese Bereiche und/oder die Außenoberfläche der Düsenauslassseite sowie ggf. andere Oberflächen in der Nähe der Düsenöffnung, auf die sich Flüssigkeit vom ausgebrachten  
• Aerosolnebel am ehesten niederschlagen kann, werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als kritische Oberflächen bezeichnet.

- Im Fall von Inhalatoren gehört zu den kritischen Oberflächen auch das Mundstück, in das eine  
25 Düse üblicherweise das pharmazeutische Aerosol einsprüht, damit es von hier aus inhaliert werden kann. Ein solches Mundstück kann als rohrförmiger Vorsprung ausgebildet sein, an dessen Boden sich die Düse befindet.

- Die EP 72514 beschreibt wie die erfindungsgemäß verwendeten Mikro- oder Nanostrukturen  
30 aussehen können, weshalb auf diese Schrift hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Handelt es sich bei den kritischen Oberflächen um diejenigen des Düsenhalters oder der Überwurfmutter, weisen diese wenigstens zu 20% der Oberfläche, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75% eine Mikro- oder Nanostruktur auf.

- 5 Alternativ und/oder ergänzend dazu kann auch die Außenoberfläche der Düsenauslassseite wenigstens zu 20% der Oberfläche, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75% eine Mikro- oder Nanostruktur aufweisen.

- 10 Handelt es sich bei der kritischen Oberfläche um die Innenoberfläche eines Mundstücks, kann auch diese Oberfläche wenigstens zu 20% der Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert sein, stärker bevorzugt sind es wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt wenigstens 75%.

- 15 Welche Oberflächen im Einzelfall als kritisch anzusehen sind, hängt vom jeweiligen Gerät ab und kann durch einfache Versuche herausgefunden werden.

Bevorzugt sind die kritischen Oberflächen des Düsenhalters und/oder der Überwurfmutter mikro- oder nanostrukturiert.

- 20 Die erfindungsgemäße Strukturierung der kritischen Oberfläche wird erreicht, indem zumindest auf Teilen der kritischen Oberfläche Erhebungen und Vertiefungen im Mikro- oder Nanomaßstab ausgebildet sind.

Die Erhebungen und Vertiefungen können die Form von Spitzen, Kugeln, planen Flächen haben oder keilförmig, halbkugelförmig etc. sein.

- 25 Sie können eine zufällige Anordnung aufweisen oder geordnet sein, z.B. in Reihen, Kreisen, zick-zack-förmig, meanderförmig etc.

- 30 Der Abstand zwischen den Erhebungen der Oberflächenstruktur liegt im Bereich von 0,1 bis 200 Mikrometer, vorzugsweise 0,1 bis 100 Mikrometer. Stärker bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis 10 Mikrometer, am stärksten bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis 1 Mikrometer.

Die Höhe der Erhebungen bzw. die Tiefe der Vertiefungen liegt im Bereich von 0,1 bis 100 Mikrometer, vorzugsweise 0,1 bis 50 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind Abstände von 0,1 bis 10 Mikrometer.

5

Bevorzugt stehen die Erhebungen der Oberflächenstrukturen so dicht beisammen, dass hydrophile Flüssigkeitstropfen, z.B. Wassertropfen, auf den Erhebungen abrollen ohne dabei den Untergrund wirklich zu berühren. Gleichzeitig dürfen die Erhebungen der Oberflächenstrukturen nicht zu eng beieinander liegen oder die Vertiefungen nicht zu flach sein, damit sie in Bezug auf die Tröpfchengröße der Flüssigkeit nicht eine geschlossene Oberfläche bilden, bei der die Oberflächenkräfte zwischen Tropfen und Oberfläche voll zum Tragen kommt. Es sollte daher angestrebt werden, dass mit zunehmendem Abstand der Erhebungen auch die Höhe der Erhebungen vom Untergrund zunehmen sollte. Bevorzugt sind Oberflächen mit Erhebungen, die 0,1 bis 50 Mikrometer aufweisen und bei denen der Abstand zwischen den Erhebungen 0,1 bis 100 Mikrometer beträgt.

15

Besonders bevorzugt sind Strukturen mit zwei unterschiedlich skalierten Oberflächenmodulationen, wie sie bei der Überlagerung einer Submikrorauigkeit von 0,05 bis ca. 0,5 Mikrometer Periodenlänge und einer Rauigkeit von 0,5 bis 10 Mikrometer Periodenlänge erzeugt werden können.

20

Bevorzugt bestehen die kritischen Oberflächen aus hydrophoben Materialien oder haltbar hydrophobierten Materialien oder sie sind mit solchen Materialien beschichtet. Die Erhebungen sind dabei nicht durch Wasser oder durch Wasser mit Detergenzien ablösbar. Als Materialien können Kunststoffe, Metalle, Keramiken, Gläser etc. eingesetzt werden.

25

Bevorzugte Materialien sind Glas und/oder Keramiken und/oder Metalle und/oder Kunststoffe, wie Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyacrylate, Polyester, Silane usw. Kunststoffe sind bevorzugt. Ggf. kann ein solcher Kunststoff mit einer Lackschicht eines anderen Kunststoffes versehen sein, der die Oberflächenstruktur trägt oder ausbildet, z. B. bei der Trocknung.

30

Derartige strukturierte Oberflächen lassen sich entweder dadurch herstellen, dass die Oberflächenstrukturen bereits bei der Herstellung aus hydrophoben Materialien geschaffen werden oder erst nachträglich durch subtraktive oder additive Behandlung der Oberflächen geschaffen werden. Zu diesen Verfahren zählen nachträgliches Prägen, Ätzen, Laserablation, 5 galvanische Abtragungen, Aufkleben einer strukturierten Folie, Aufkleben eines Pulvers, Besprühen mit Suspensionen, Abscheidung von Sublimaten etc..

Schließlich ist es möglich, derartige Oberflächen von Gegenständen durch nachträgliches 10 haltbares Hydrophobieren von zuvor hergestellten Oberflächen mit den gewünschten Strukturen zu schaffen.

Eine Möglichkeit zum nachträglichen haltbaren Hydrophobieren ist die nachträgliche Silanisierung von zuvor hergestellten Oberflächen mit den gewünschten Strukturen. Eine 15 Silanisierung kann auf allen Materialien erfolgen, die von Natur aus hydrophil sind, aber in der Lage sind, mit den reaktiven Gruppen der Silane zu reagieren, so dass letztendlich die Oberfläche aus den hydrophoben Resten der Silane besteht.

Um die gewünschten Oberflächenstrukturen bereits bei der Herstellung aus hydrophoben 20 Polymeren zu schaffen, können die Gegenstände von vornherein in Formen hergestellt werden, die das Negativ der gewünschten Oberflächenstruktur aufweisen.

Weiterhin ist es möglich, die hydrophoben Polymeren in Form von Lösungen und/oder Dispersionen aufzutragen, die beim Antrocknen und Abbinden zu den gewünschten 25 Oberflächenstrukturen führen.

Derartige Strukturen entstehen beispielsweise aus selbstorganisierenden Polymeren oder unter Bedingungen, wie sie von der Herstellung von Mattlackoberflächen prinzipiell bekannt sind.

30 Sofern es nicht möglich oder nicht erwünscht ist, die gewünschten Oberflächenstrukturen von vornherein zu schaffen, kann dies auch nachträglich geschehen, und zwar beispielsweise durch



nachträgliches Prägen oder Ätzen. Das Prägen kann beispielsweise durch geheizte oder heizbare Prägestempel erfolgen. Das Ätzen kann erfolgen mit den bekannten Mitteln der chemischen Ätzung oder durch physikalische Methoden wie der Ionenätzung mit Sauerstoff oder anderen Bestrahlungen, die zu einer Aufräuhung der Oberfläche und einer damit erfindungsgemäß  
5 brauchbaren Oberflächenstruktur führen.

Die Art und Weise nach der eine Oberflächenstruktur geschaffen wird, hängt vom gewählten Material und der gewünschten Mikrostruktur ab.

10 Diese Erfindung wird bevorzugt in einem Vernebler der Respimat®-Technologie eingesetzt.



Im wesentlichen besitzt der bevorzugte Zerstäuber ein unteres und ein oberes gegeneinander drehbar gelagertes Gehäuse, wobei in dem Gehäuseoberteil ein Federgehäuse mit Springfeder ausgebildet ist, welche durch Drehen der beiden Gehäuseteile über ein Sperrspannwerk


15 bevorzugt in Form eines Schraubgewindes oder Getriebes gespannt und durch Drücken eines Auslöseknopfs am Gehäuseoberteil entspannt wird. Dadurch wird ein Abtriebsflansch bewegt, der mit einem Hohlkolben verbunden ist, an dessen unterem Ende ein Behälter aufgesteckt werden kann und an dessen oberem Ende sich ein Ventil und eine Druckkammer befindet, die mit der Düse oder dem Düsensystem, die (das) im nach oben hin offen Bereich des  
20 Gehäuseoberteils ausgebildet ist, in einer eine Flüssigkeit leitenden Verbindung steht. Die Flüssigkeit wird vom Hohlkolben angesaugt und zur Druckkammer gepumpt, von wo sie aus  
durch die Düse als Aerosol ausgebracht wird.


Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung.  
25 Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die  
30 abgemessene Wirkstofflösung aus.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist. Der Ventilkörper steht flüssigkeitsleitend mit der Düse in Verbindung.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt.

- 5 Allerdings handelt es sich bei der in diesem Kontext genannte Mikrostruktur um eine - zumindest in Bezug auf die Funktion - andere als die erfindungsgemäße Mikrostruktur, wie sich aus dem Kontext eindeutig ergibt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschrieben. Eine weitere Ausführungsform offenbart die deutsche Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 10216101.1. Auf alle Dokumente wird  
10 hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

-  Bezüglich der WO 94/07607 wird insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung verwiesen. Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der  
15 Düsenauslaßseite kann mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite sein, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometer und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometer beträgt.

- Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung  
20 gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad  
 gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 70 bis 100°.

- Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern  
25 angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.


Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

- Der Einfachheit halber wird im Folgenden eine Ausführungsform beschrieben, bei der lediglich  
30 das Basisteil des Düsenkörpers reliefartige Mikrostrukturen aufweist, nicht jedoch das

Deckenteil. In anderen Ausführungsformen ist die Situation gerade umgekehrt oder beide Teile weisen diese Mikrostrukturen auf.

Auf dem Basisteil kann auf der ebenen Oberfläche ein Satz von Kanälen ausgebildet sein, um im Zusammenwirken mit der im wesentlichen ebenen Oberfläche des Deckenteils eine Vielzahl von

- 5 Filterdurchgangswegen zu schaffen (Filterkanäle). Daneben kann das Basisteil eine Plenumkammer aufweisen, deren Decke wiederum durch das Deckenteil gebildet wird. Diese Plenumkammer kann den Filterkanälen vor- oder nachgeschaltet sein. Es können auch zwei derartige Plenumkammern ausgebildet sein. Ein anderer Satz von Kanälen auf der im wesentlichen ebenen Oberfläche des Basisteils, der den Filterkanälen nachgeschaltet ist, bildet
- 10 zusammen mit dem Deckenteil einen Satz von Kanälen, die eine Vielzahl von


 Düsenauslaßdurchgangswegen schaffen.

Bevorzugt liegt der Gesamtquerschnittsflächenbereich der Düsenauslässe bei 25 bis 500 Quadratmikrometern. Der gesamte Querschnittsflächenbereich beträgt bevorzugt 30 bis 200 Quadratmikrometer.

- 15 In einer anderen Ausführungsform weist auch diese Düsenkonstruktion nur eine einzige Düsenöffnung auf.

In anderen Ausführungsformen dieser Art fehlen die Filterkanäle und/oder die Plenumkammer.

- Bevorzugt werden die Filterkanäle durch Vorsprünge gebildet, die zick-zackförmig angeordnet
- 20 sind. So bilden beispielsweise mindestens zwei Reihen der Vorsprünge eine solche zick-zack-Konfiguration. Auch können mehrere Reihen von Vorsprüngen ausgebildet sein, wobei die

-  Vorsprünge jeweils seitlich zueinander versetzt sind, um dadurch zu diesen Reihen windschiefe weitere Reihen aufzubauen, wobei dann diese zuletzt beschriebenen Reihen die Zick-Zack-Konfiguration bilden. In solchen Ausführungsformen kann der Einlass und der Auslass jeweils
- 25 einen Längsschlitz für unfiltriertes bzw. filtriertes Fluid aufweisen, wobei jeder der Schlitze im wesentlichen genauso breit ist wie der Filter und im wesentlichen genauso hoch ist wie die Vorsprünge auf den Einlass- bzw. Auslassseiten des Filters. Der Querschnitt der durch die Vorsprünge gebildeten Durchgangspassagen kann jeweils senkrecht zur Strömungsrichtung des Fluids stehen und kann - betrachtet in Strömungsrichtung - von Reihe zu Reihe abnehmen. Auch
- 30 können die Vorsprünge, die näher zur Einlassseite des Filters angeordnet sind, größer sein als die Vorsprünge, die näher an der Auslassseite des Filters angeordnet sind. Daneben kann sich auch

der Abstand zwischen dem Basisteil und dem Deckteil in dem Bereich von der Düseneinlaßseite zur Düsenauslaßseite verjüngen.

Die Zick-Zack-Konfiguration, die von den wenigstens zwei Reihen von Vorsprüngen gebildet wird, weist einen Neigungswinkel  $\alpha$  von bevorzugt  $20^\circ$  bis  $250^\circ$  auf.

5

Weitere Einzelheiten dieser Düsenkonstruktion können der WO-94/07607 entnommen werden. Auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung.

- 10 Die Düse kann in einer elastomeren Manschette eingebettet sein, wie sie in der WO 97/12683 beschreiben wird. Eine solche Manschette ist in der einfachsten Form ein Ring oder Körper mit einer Öffnung, in die die Düse eingesetzt werden kann. Diese Öffnung umfasst den Düsenblock über seiner gesamten Mantelfläche, d.h. die Fläche die senkrecht zu der bevorzugt linearen Achse steht, die durch die Düseneinlassseite und die Düsenauslaßseite gebildet wird. Die
- 15 Manschette ist nach oben und unten offen, um weiter die Flüssigkeitszufuhr zur Düseneinlassseite der Düse, noch die Ausbringung der Flüssigkeit zu behindern. Diese Manschette kann wiederum in eine zweite Manschette eingesetzt werden. Die äußere Gestalt der ersten Manschette ist bevorzugt kegelförmig. Entsprechend ist die Öffnung der zweiten Manschette geformt. Die erste Manschette kann aus einem Elastomer bestehen.

20

Die Düse ggf. inklusive der Manschette wird von einer Einrichtung zum Halten derselben von außen in Richtung des Hohlkolbens gehalten, wie oben beschrieben.

- Das Sperrspannwerk des Zerstäubers enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische
- 25 schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des
- 30 Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere, das zu zerstäubende Fluid enthaltende, austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Hohlkolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des

Zerstäubers in zerstäubter Form aus. Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

- 5 Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt ausgebracht, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590  
10 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeigneten Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und - so weit es die Funktion erlaubt - auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische  
15 Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Vernebler von zylinderähnlicher Form und weist eine handliche Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite auf, so dass sie vom Patienten jederzeit mitgeführt werden kann.

20 Wie bereits mehrfach erwähnt können bei einem Gerät vom Respimat®-Typ die Außenoberfläche der Düsenauslassseite, Teile des Düsenhalters und/oder der Überwurfmutter sowie ggf. andere Oberflächen in der Nähe der Düsenöffnung, auf die sich Flüssigkeit vom ausgebrachten Aerosolnebel am ehesten niederschlagen kann, erfindungsgemäß mit der Nano- oder Mikrostruktur versehen sein. Ergänzend oder alternativ dazu können auch andere  
25 Oberflächen des Respimat®-Geräts erfindungsgemäß der Mikro- oder Nanostruktur aufweisen. Dazu zählen die innere und Teile der äußeren Oberfläche des Hohlkolbens, die inneren Oberflächen der die Düse bildenden Bauteile, Teile der inneren mikrostrukturierten Oberfläche der Düse und andere.

30

Die vorliegende Erfindung lässt sich auf alle Arten von Flüssigkeitsverneblern anwenden, bei denen wässrige Systeme vernebelt werden. Die Erfindung ist dabei weder auf die der Vernebelung zugrunde liegenden Technik beschränkt, noch auf den Zweck, dem derartige Vernebler dienen sollen.

5

### Figuren

In den Figuren 1a/b, die den Figuren 6 a/b der WO 97/12687 ähnlich sind, ist der Vernebler vom Respimat<sup>®</sup> beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

10

Fig.2 zeigen zwei Ausführungsformen eines Düsensystems in der Seitenansicht, teilweise geschnitten,

Fig.3 zeigt ein Versuchsbeispiel für ein mikrostrukturiertes Düsensystem.

15

Fig.4 zeigt eine schematische Darstellung einer Ausführungsform eines Düsenkörpers in der Seitenansicht, geschnitten.

Die Figuren 5 bis 9 zeigen Oberflächenstrukturen von Polyesterfolien mit strukturierter Acrylschicht.

20

Figur 1 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder. Figur 1 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich die sich erweiternde Ausnehmung (54) und der Düsenkörper (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder

30

schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch  
10 den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht (optional). An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist,  
15 befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Figur 2a zeigt eine Ausführungsform des Systems aus Düse (55) und Düsenhalter in der Seitenansicht, teilweise geschnitten.

20 Die Düse (55) bzw. der Düsenkörper als selbständige bauliche Einheit - sogenannter Uniblock - ist in einer konischen Manschette (77) angeordnet, welche selbst wiederum im Düsenhalter (78) platziert ist. Der Düsenhalter (78) wird mittels einer Überwurfmutter (79) am Gehäuse (80) verspannt und mit ihm wird die Düse (55) letztlich fixiert.

25 Dabei hält die Überwurfmutter (79) von außen den Düsenhalter (78) ohne dabei in dessen konusförmige Ausnehmung (81) einzugreifen. Die Ausnehmung (81) ist von konischer Gestalt in der Art, daß sie sich mit zunehmendem Abstand von den Düsenöffnungen kontinuierlich erweitert. Die Ausnehmung (81) weist einen Konuswinkel  $2\theta$  auf.

30 Dadurch, daß die Überwurfmutter (79) von außen nicht in den Düsenhalter (78) eingreift, wird die Ausnehmung (81) ausschließlich vom Düsenhalter (78) gebildet.



Figur 2b zeigt eine Ausführungsform des Düsensystems (55) in der Seitenansicht, teilweise geschnitten, die von Figur 2a dadurch abweicht, dass diesmal auch die Überwurfmutter einen Teil der konischen Ausformung (81) bildet. In der Ausnehmung (81) finden sich keinerlei Stufen  
5 im Bereich des Übergangs vom Düsenhalter (78) zur Überwurfmutter (79). Die Partikel der Zerstäuberwolke, die sich in einer derartigen Stufe dann ablagern und zum Mundstückanteil beitragen, können nicht mehr durch erneutes Betätigen des Verneblers mitgerissen werden.

### Figur 3 - Beispiel

10 Es wird ein Gerät der Marke Respimat<sup>®</sup> verwendet, analog Figur 1. Dieses Gerät wurde dahingehend abgewandelt, dass die kritische Oberfläche, d.h. die Ausnehmung (81), des Düsensystem analog dem nach Figur 2, mit der Silikonfarbe Lotusan<sup>®</sup> der Firma Dyckerhoff, beschichtet wird.

15 Anschließend wird mit dem Gerät eine wässrige Placebolösung versprüht und die auf der kritischen Oberfläche abgeschieden Flüssigkeitsmenge wird gemessen gegenüber einem unbeschichteten Gerät.

Der Versuch wird für mehrere Geräte mit unterschiedlichen Öffnungswinkeln der konischen  
20 Ausnehmung wiederholt (Figur 3).

Die Versuche belegen, dass die Mikrostrukturierung der kritischen Oberfläche des Düsensystems vorteilhaft die Menge der an der kritischen Oberfläche niedergeschlagenen Flüssigkeit gegenüber einem glatten Düsensystem reduziert.

25

Figur 4 zeigt in einer schematischen Darstellung einen Ausschnitt einer Ausführungsform eines Düsenkörpers (55) mit zwei Düsenöffnungen in der Seitenansicht geschnitten.

Die beiden Düsenkanäle (82) sind in der Art angeordnet, daß die aus den Düsenöffnungen (84)  
30 der Düsenkanäle austretenden Strahlen im Kollisionspunkt (85) unter einem Winkel  $\alpha = 90^\circ$

aufeinander treffen. Der Kollisionspunkt (85) hat eine Impaktionshöhe  $h=25$  Mikrometer über den Düsenöffnungen.

Die Figuren 5 bis 9 zeigen Beispiele von Oberflächenstrukturen von Polyesterfolien mit  
5 strukturierte Acrylschicht, die auf die kritische Oberfläche des Düsenhalters und/oder der Überwurfmutter geklebt werden können

Folie 1 mit Strukturen im Bereich von 0,5 Mikrometer.

Folie 2 mit Strukturen im Bereich von 2 Mikrometer.

Folie 3 mit Strukturen im Bereich von 2 Mikrometer und 10 Mikrometer Überstruktur.

### Patentansprüche

1. Düse für eine Ausbringungsvorrichtung für Flüssigkeiten, welche eine Flüssigkeitseinlassseite und eine Flüssigkeitsauslassseite besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass die Außenoberfläche der Flüssigkeitsauslassseite mikro- oder nanostrukturiert ist.
- 5 2. Düse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse wenigstens eine Düsenöffnung aufweist.
- 10 3. Düse nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse wenigstens zwei Düsenöffnungen aufweist, die so orientiert sind, dass die daraus austretenden Flüssigkeitsstrahlen vor der Düsenöffnung aufeinanderprallen.
- 15 4. Düse nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse aus wenigstens zwei Baueinheiten gebildet wird.
- 20 5. Düse nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse aus wenigstens zwei aufeinanderliegenden Platten gebildet werden, wovon wenigstens eine der Platten eine zweite Mikrostruktur aufweist, so dass die übereinander liegenden Platten auf einer Seite einen Flüssigkeitseinlass definieren, dem sich ein Kanalsystem und/oder ein Filtersystem anschließt, welches dann in einen oder mehrere Flüssigkeitsauslässe mündet.
- 25 6. Düse nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse wenigstens zwei zueinander hin orientierte Düsenauslässe aufweist.
- 30 7. Düsensystem für eine Ausbringungsvorrichtung für Flüssigkeiten, bestehend aus einer Düse und einem Düsenhalter mit einer Stirnseite, welche eine durchgehende Bohrung oder Loch aufweist und deren Innenseite die Flüssigkeitsauslassseite der Düse berührt, wobei die Düsenöffnungen in oder unterhalb der Bohrung liegen und/oder einer Überwurfmutter, deren Stirnseite eine durchgehende Bohrung oder Loch aufweist und die den Düsenhalter an seiner Stirnseite oder die Düse an deren Flüssigkeitsauslassseite berührt, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine der folgenden Flächen mikro- oder nanostrukturiert ist:

- die Außenoberfläche der Flüssigkeitsauslassseite der Düse und/oder
- die Außenoberfläche der Stirnseite des Düsenhalters und/oder
- die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs des Düsenhalters und/oder
- die Außenoberfläche der Stirnseite der Überwurfmutter und/oder
- 5 - die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs der Überwurfmutter.

8. Düsensystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Düsenhalter ausgebildet ist, dessen Bohrung oder Loch als eine von den Düsenöffnungen sich kontinuierlich erweiternde innere Ausnehmung ausgebildet ist.

10 9. Düsensystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine Überwurfmutter ausgebildet ist, deren Bohrung oder Loch als eine von den Düsenöffnungen sich kontinuierlich erweiternde innere Ausnehmung ausgebildet ist.

15 10. Düsensystem nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die von der Düsenöffnung abgewandte Seite der Ausnehmung mikro- oder nanostrukturiert ist.

20 11. Düsensystem nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Düse die Merkmale einer Düse nach Anspruch 1 bis 6 aufweist, wobei die Mikro- oder Nanostruktur der Flüssigkeitsauslassseite optional ist.

12. Ausbringungsvorrichtung für Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Düse nach Anspruch 1 bis 6 oder ein Düsensystem nach einem der Ansprüche 7 bis 11 aufweist.

25 13. Ausbringungsvorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Zerstäuber für pharmazeutische Flüssigkeiten handelt.

30 14. Ausbringungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ein unteres und ein oberes gegeneinander drehbar gelagertes Gehäuseteil besitzt, wobei in dem Gehäuseoberteil ein Federgehäuse mit Springfeder ausgebildet ist, welche durch Drehen der beiden Gehäuseteile über ein Sperrspannwerk

bevorzugt in Form eines Schraubgewindes oder Getriebes gespannt und durch Drücken eines Auslöseknopfs am Gehäuseoberteil entspannt wird, wobei die Springfeder einen Abtriebsflansch bewegt, der mit einem Hohlkolben verbunden ist, an dessen unterem Ende ein Behälter aufgesteckt werden kann und an dessen oberem Ende sich ein Ventil und eine Druckkammer befindet, die mit der Düse oder dem Düsensystem, die (das) im nach oben hin offenen Bereich des Gehäuseoberteils ausgebildet ist, in einer eine Flüssigkeit leitenden Verbindung steht.

15. Ausbringungs Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Vorrichtung um einen Inhalator oder einen anderen Zerstäuber für medizinische Flüssigkeiten handelt.

16. Düse nach einem der Ansprüche 1 bis 6, Düsensystem nach einem der Ansprüche 7 bis 11 oder Ausbringungs Vorrichtung für pharmazeutische Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanostruktur durch Erhebungen und Vertiefungen mit Höhe/Tiefe von 0,1 bis 100 Mikrometern wenigstens auf einer der folgenden Flächen ausgebildet ist:

- die Außenoberfläche der Flüssigkeitsauslassseite der Düse und/oder
- die Außenoberfläche der Stirnseite des Düsenhalters und/oder
- die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs des Düsenhalters und/oder
- die Außenoberfläche der Stirnseite der Überwurfmutter und/oder
- die Seitenwandung der Bohrung oder des Lochs der Überwurfmutter.

17. Düse, Düsensystem oder Ausbringungs Vorrichtung für pharmazeutische Flüssigkeiten nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanostruktur durch Erhebungen und Vertiefungen geschaffen sind, wobei die Abstände zwischen den Erhebungen und Vertiefungen im Bereich von 0,1 bis 200 Mikrometer liegen.

18. Düse, Düsensystem oder Ausbringungs Vorrichtung für pharmazeutische Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zu 20% der

entsprechenden Oberfläche mikro- oder nanostrukturiert ist, stärker bevorzugt zu wenigstens 50%, noch stärker bevorzugt zu wenigstens 75%.

- 5 19. Düse, Düsensystem oder Ausbringungsvorrichtung für pharmazeutische Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die mikro- oder nanostrukturierten Oberflächen durch hydrophobe Materialien, wie Glas und/oder Keramiken und/oder Metalle und/oder Kunststoffe, wie Polyethylen, Polypropylen, Polycarbonat, Polyacrylate, Polyester, Silane gebildet werden.
- 10 20. Düse, Düsensystem oder Ausbringungsvorrichtung für pharmazeutische Flüssigkeiten nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die mikro- oder nanostrukturierten Oberflächen durch subtraktive oder additive Behandlung der Oberflächen geschaffen werden, wie Prägen, Ätzen, Laserablation, galvanische Abtragungen, Aufkleben einer strukturierten Folie, Aufkleben eines Pulvers, Besprühen mit Suspensionen,
- 15 Abscheidung von Sublimaten.

### **Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein Düsensystem für eine Ausbringungsanordnung für Flüssigkeiten, welche aus einer Düse und einer die Düse in der Ausbringungsanordnung fixierenden Einrichtung besteht. Die Vorrichtung weist ein Flüssigkeitsreservoir auf, von welchem aus eine Flüssigkeit unter Druck durch eine Düse zum Ausbringen der Flüssigkeit gepresst wird. Die Düse wird dabei von einer Halterung an die Ausbringungsanordnung fixiert. Diese Halterung kann selbst von einer zweiten Halterung, z.B. in Form einer Überwurfmutter gehalten werden oder die Überwurfmutter selbst ist die Halterung. Erfindungsgemäß ist zumindest ein Teil der Außenoberfläche der Halteinrichtung mikro- oder nanostrukturiert.

5

10



15

20



25

30

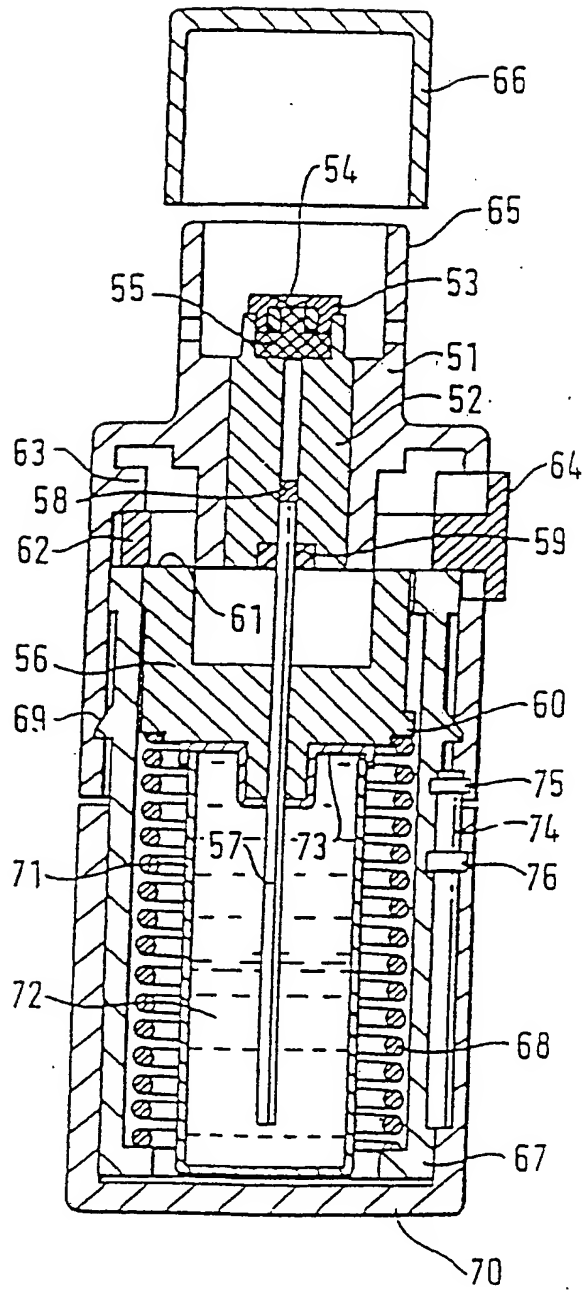


Fig. 1a



5  
10  
15  
20  
25  
30

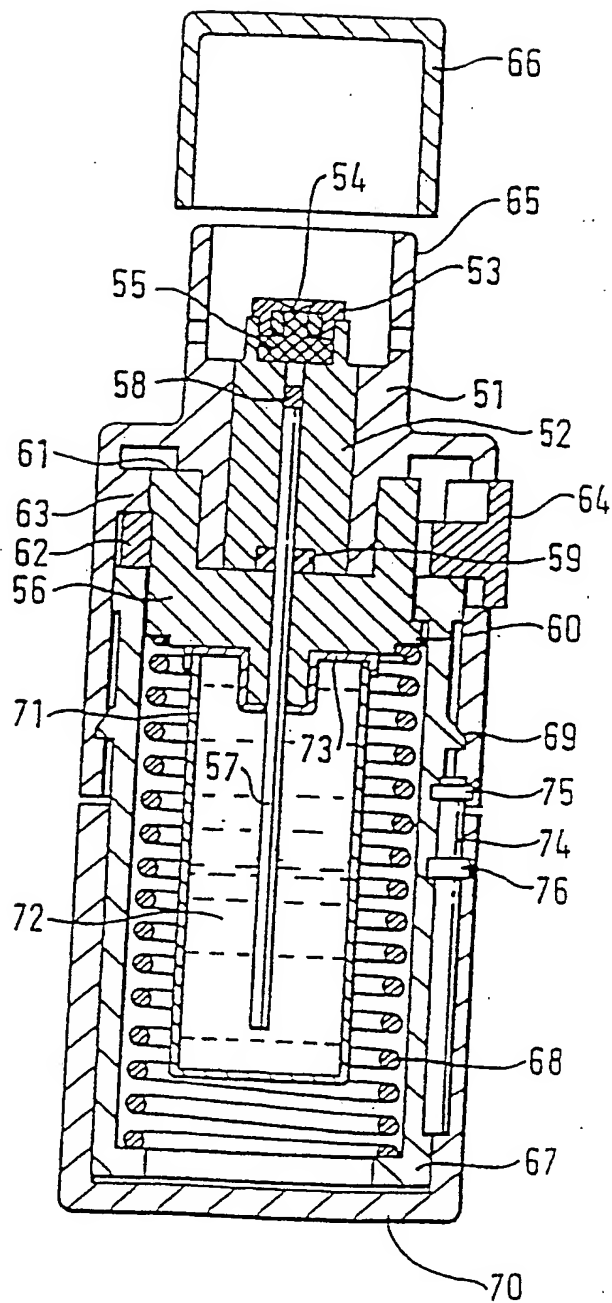


Fig. 1b

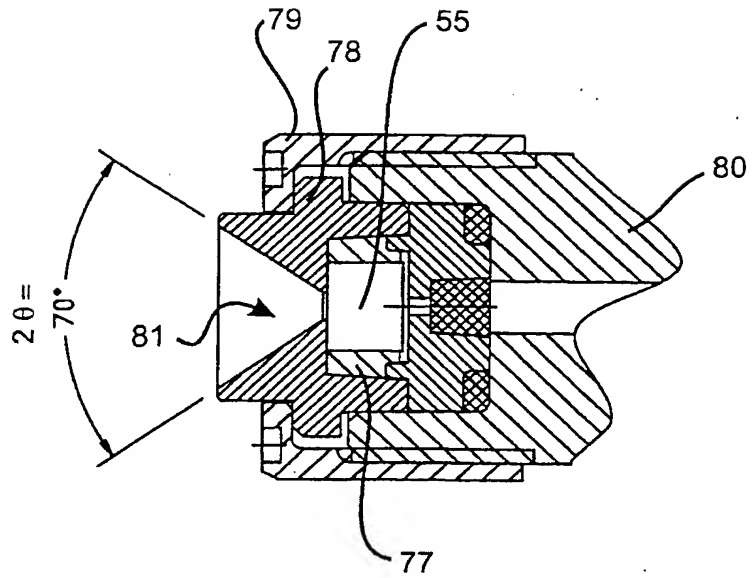


Fig. 2a

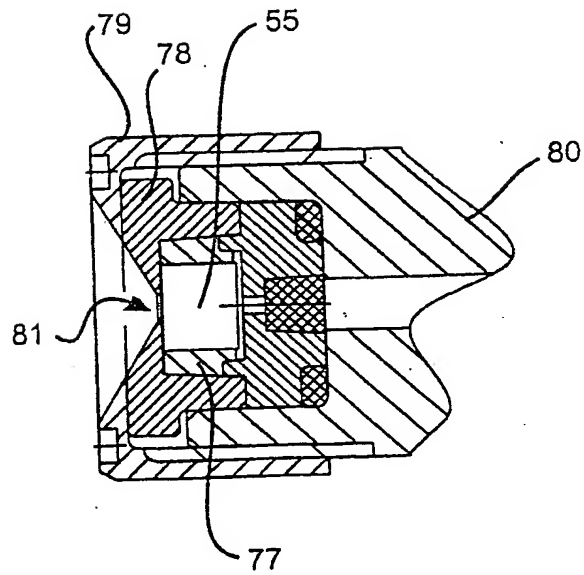
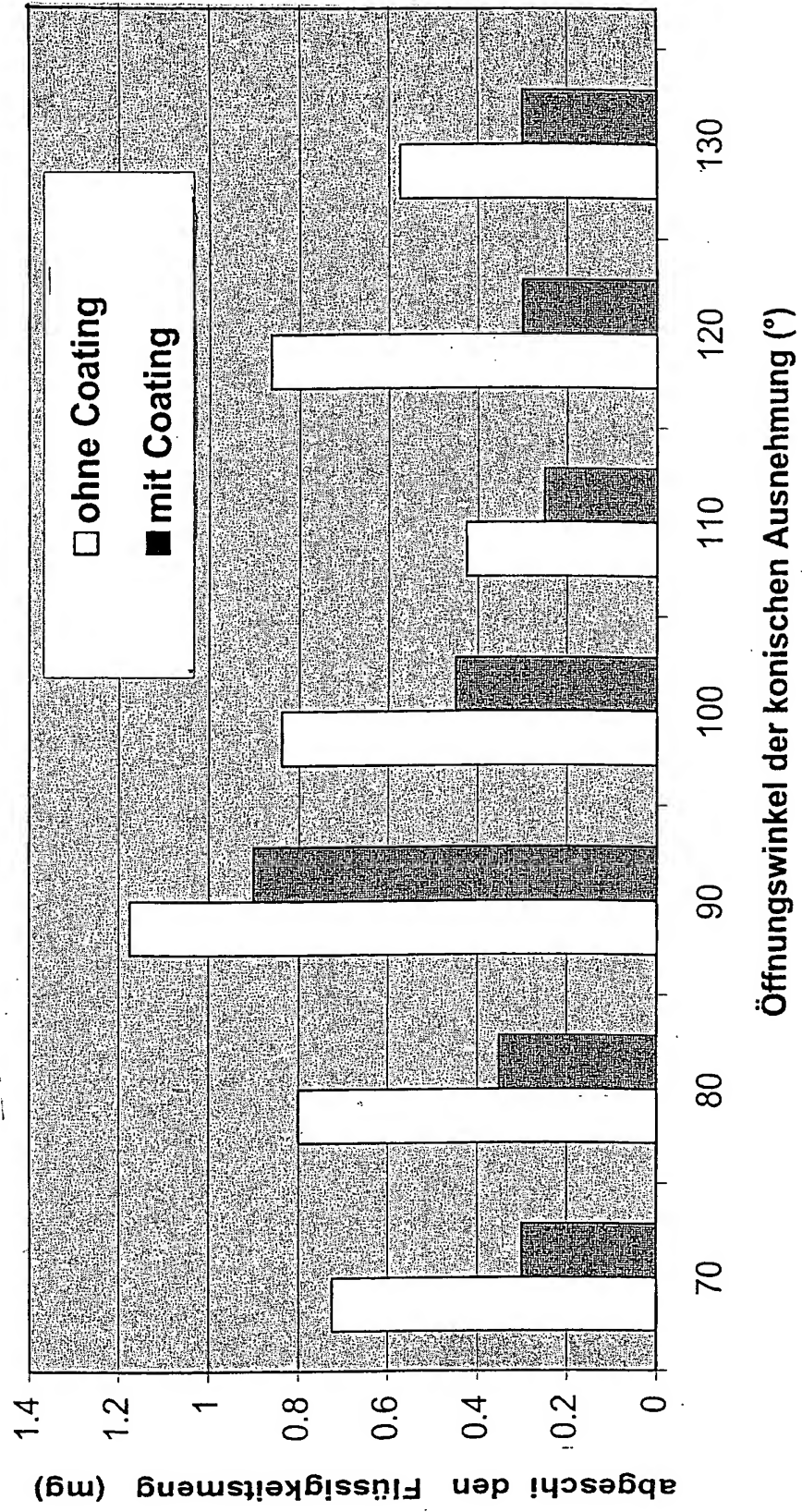


Fig. 2b

Fig. 3



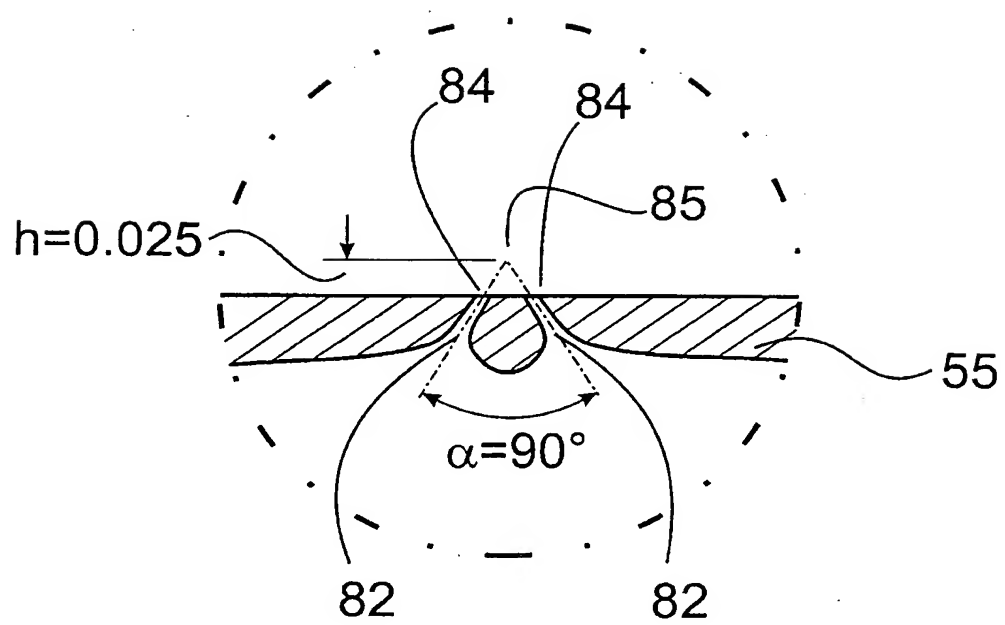


Fig. 4

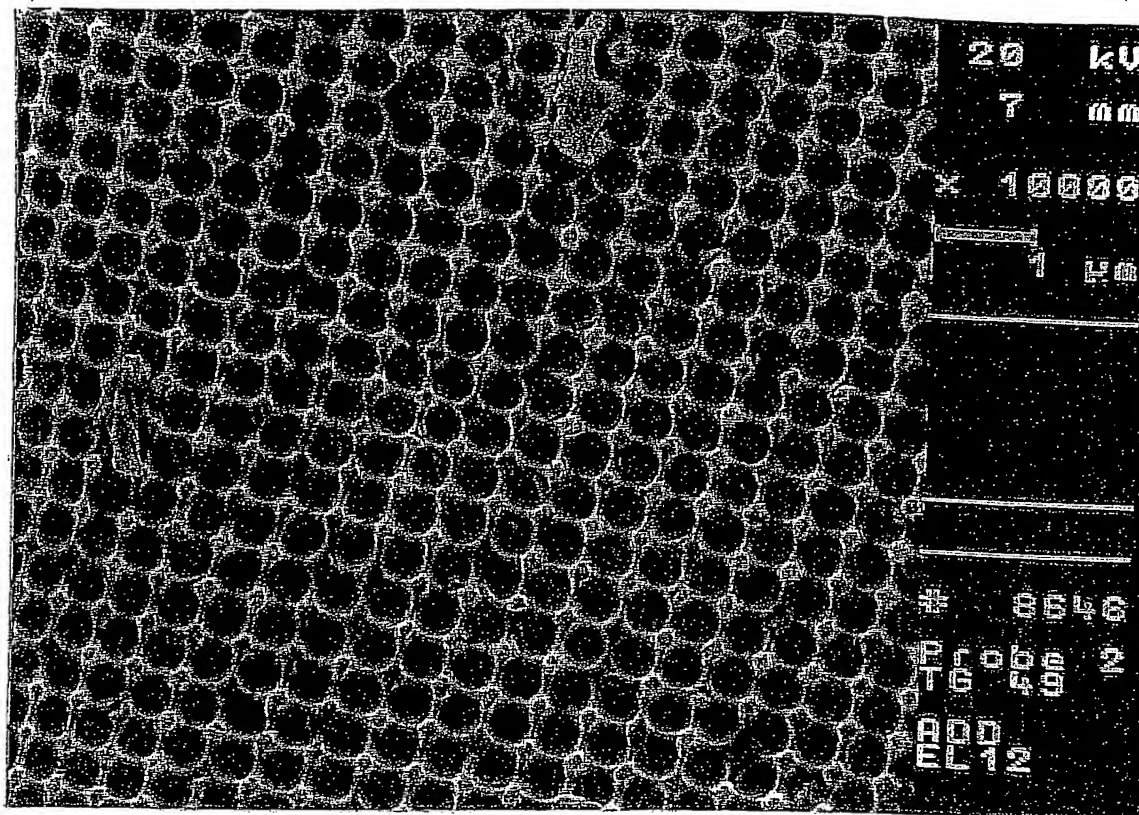


Fig. 5

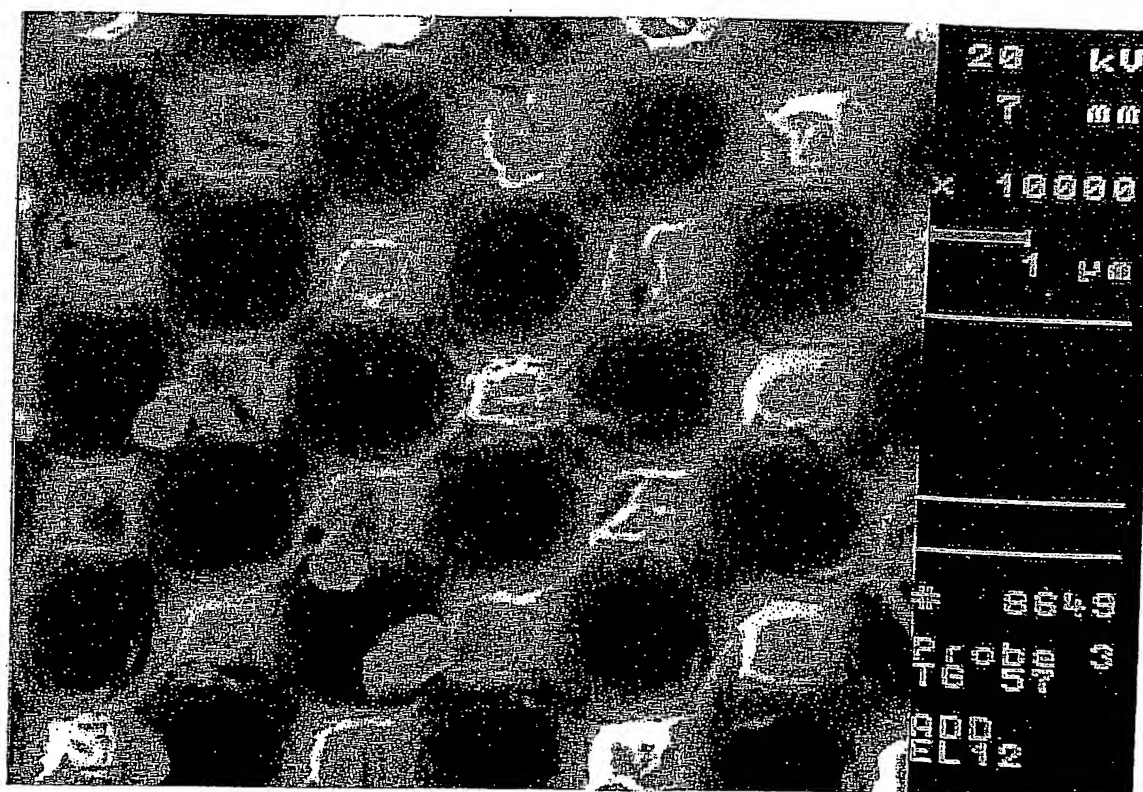


Fig. 6

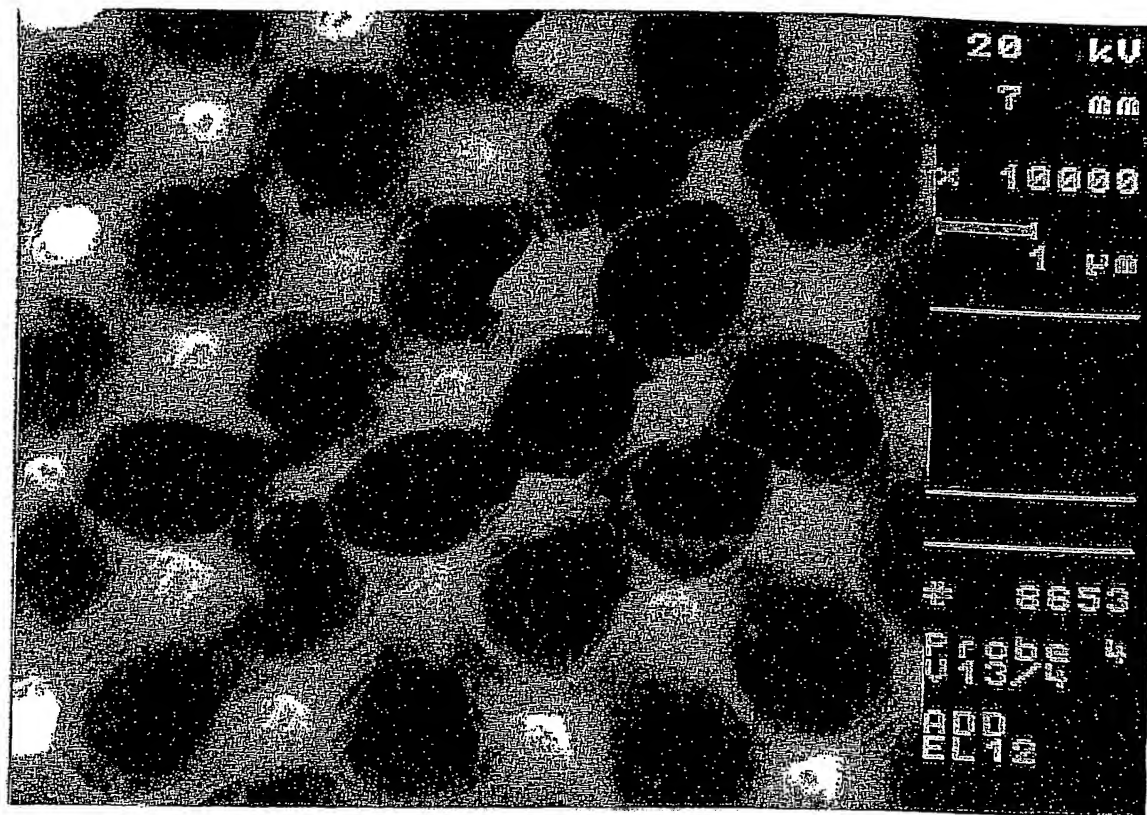


Fig. 7

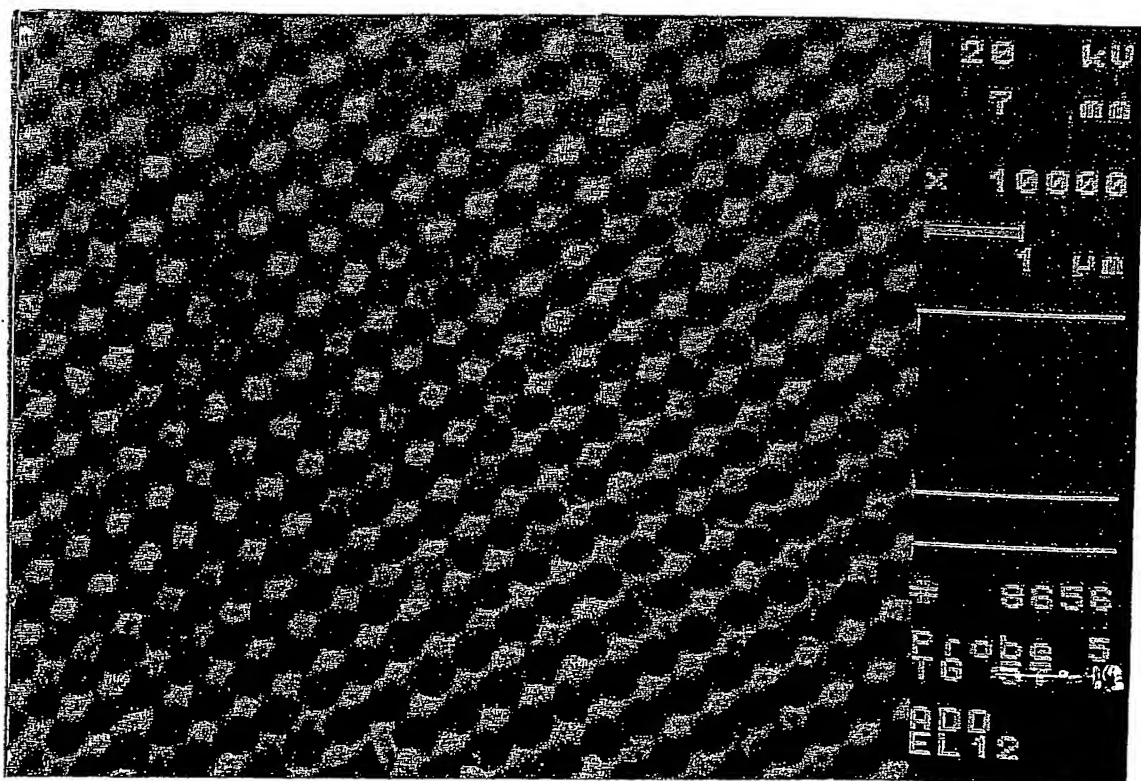


Fig. 8

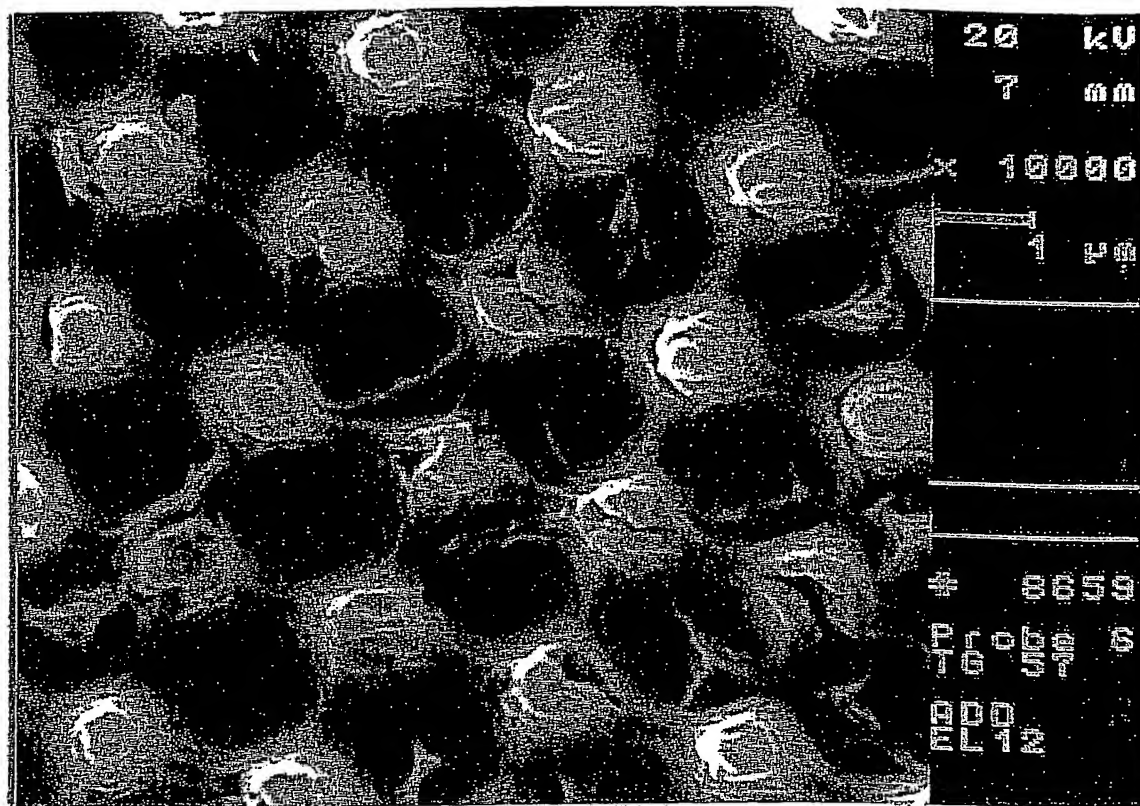


Fig. 9